UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1973 - N°

L'HORMONOTHERAPIE MEDICAMENTEUSE ASSOCIEE A LA CHIMIOTHERAPIE CARCINOLYTIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN EN PHASE AVANCEE EN ALGERIE

Intérêt de l'Association Propionate de Drostanolone et Polychimiothérapie a propos de 17 Observations

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Publiquement Soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

par

BOUNATIRO Ibrahim

né le 4 Décembre 1945 à Koléa (ALGER)

Membres du Jury :

M. A. MERIOUA, Professeur de Pathologie Médicale	Président
J. THOMAS, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)	Juges
S. ZERDANI, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)	
M. A. DAHMANE, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)	
H. BOUNEDJAR, Maître de Conférences Agrégé (Pharmacologie)	

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNEE 1973 - N°

L'HORMONOTHERAPIE MEDICAMENTEUSE ASSOCIEE A LA CHIMIOTHERAPIE CARCINOLYTIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN EN PHASE AVANCEE EN ALGERIE

Intérêt de l'Association Propionate de Drostanolone et Polychimiothérapie a propos de 17 Observations

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Publiquement Soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

par

BOUNATIRO Ibrahim

né le 4 Décembre 1945 à Koléa (ALGER)

Membres du Jury :

M. A. MERIOUA, Professeur de Pathologie Médicale	Président
J. THOMAS, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)	Juges
S. ZERDANI, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)	
M. A. DAHMANE, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)	
H. BOUNEDJAR, Maître de Conférences Agrégé (Pharmacologie)	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

---oo§oo---

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et j'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'approbre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse,

A mon père,

A ma mère

Faible témoignage de mon affection
et de ma profonde gratitude.

A ma femme,

en gage de mon indéfectible
attachement

A mes frères,

avec mes sentiments les plus fraternels

A toute ma famille,

avec ma profonde reconnaissance

A ma belle famille,

en témoignage de ma grande affection.

A mes amis,

A tous mes camarades de promotion,

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. A. MERIOUA

Vous nous avez fait l'honneur de nous inspirer le sujet de cette thèse, et , vous nous avez guidé avec beaucoup de patience dans son élaboration.

Qu'il nous soit permis de vous en remercier et de vous dire l'admiration que nous portons à l'homme de Sciences et à l'un des Maîtres les plus attachants de notre faculté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR THOMAS

Vous avez accepté avec une très grande amabilité de compter parmi nos juges.

L'étendue de votre culture, la richesse de votre expérience ont fait notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ZERDANI

Nous avons été très touché de l'accueil que vous nous avez toujours réservé.

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Nous voulons vous affirmer ici l'hommage de notre indéfectible attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DAHMANE

Nous avons pu apprécier la richesse et la clarté de votre enseignement et de votre expérience clinique.

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre déférente gratitude et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUNEDJAR

C'est un honneur pour nous de vous compter parmi nos juges. En travaillant à vos côtés nous avons été conquis par vos qualités de coeur et avons eu le privilège de bénéficier de votre expérience.

Nous voulons vous affirmer ici l'hommage de notre indéfectible attachement et de notre respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERRAH

L'intérêt que vous nous avez manifesté nous a toujours beaucoup touché. Votre sens de l'humain et la richesse de votre enseignement clinique resteront pour nous inoubliables.

A nos Maîtres

Monsieur le Professeur agrégé	O. BOUDJELLAB
Monsieur le Professeur agrégé	P. COLONNA
Monsieur le Professeur agrégé	A.S. BENDALI
Monsieur le Professeur agrégé	H. KLIOUA
Monsieur le Professeur agrégé	AIT OUYAHIA
Monsieur le Professeur agrégé	KHATI
Monsieur le Professeur agrégé	ABED

qui nous ont accueilli dans leur service et qui nous ont donné le goût d'une médecine de qualité.

A TOUS NOS MAITRES DU CENTRE NATIONAL

DE LUTTE CONTRE LE CANCER

A *Monsieur le Professeur* EL OKBY A.

A Monsieur le Professeur SLIMANE TALEB S.

A Monsieur le Professeur BENMILOUD M.

A Monsieur le Professeur COLONNA

A Monsieur le Professeur ZIDANE C.

A Madame le Professeur HAMLADJI R.M.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARIB Djillali

A MONSIEUR ADEL Mustapha

A MONSIEUR KHELIL

qui n'ont pas ménagé leurs efforts au service des malades qui ont fait l'objet de notre étude.

A MESDAMES BOUAKAZ et HADDAR

en témoignage de notre remerciement pour l'aide qu'elles ont apporté dans la réalisation pratique de ce travail.

A Monsieur le Professeur N. MOURALI

A Monsieur le Professeur DIOURY *CHU Rabat*

qui ont nous ont grandement aidésà la réalisation de ce travail

A monsieur le Docteur ALEMANY

A Monsieur le Docteur BABOCK

A Monsieur UMANI

qui nous ont grandement aidé dans notre travail, dans notre recherche bibliographique et notre documentation.

AUX LABORATOIRES CASSENNE

qui ont aimablement mis à notre disposition

le large échantillonnage qui a servi à notre Etude.

INTRODUCTION

GENERALITES :

Parmi les problèmes posés à la médecine ayant la dimension d'un fléau social le cancer occupe inconstestablement une place majeure.

La maladie cancéreuse par sa fréquence, sa haute gravité et la diversité de ses localisations inscrit la lutte anti-cancéreuse au premier rang des programmes de santé publique.

Parmi les diverses atteintes de l'organisme par la maladie néoplasique, le cancer du sein malgré les progrés enregistrés par la médecine moderne dans son dépistage et sa thérapeutique demeure un problème d'actualités concentrant l'intérêt de diverses disciplines de la cancérologie fondamentale et appliquée.

La cancer de la glande mammaire est extrèmement fréquent comme le montrent les différentes statistiques établies dans différents pays : il représente 10 à 15% de la totalité des cancers. En Algérie, la statistique du Centre National de lutte contre le cancer enregistre un taux de 7,9% de cancer du sein par rapport à la totalité des cancers recensés de 1950 à 1971.

Sur le plan de l'évolution de la néoplasie mammaire, le cancérologue est confronté à de nombreux problèmes. Les cas dépistés précocément ne posent que le seul problème de la décision thérapeutique chirurgicale ou radio-chirurgicale, mais l'évolution ultérieure en pose de multiples. Selon B. CLAVEL, sur 100 cancers du sein opérés, 60 récidiveront dans un délai imprévisible. Ces récidives sont fréquentes.

Sans apporter la guérison, nos moyens thérapeutiques actuels médicaux, radiothérapiques ou chirurgicaux, judicieusement employés, sont susceptibles d'apporter à nouveau à ces malades qui récidivent un état de guérison apparente ou tout au moins a symptomatique.

La survie des cas traités, tous stades réunis est de 40% à 5 ans, la survie d'une population normale est de 95% à 5 ans alors que la survie spontanée des cancers mammaire est de 20% à 5 ans et de 5% à 10 ans.

La lutte anticancéreuse en matière de néoplasie mammaire axe ses efforts sur deux éléments :

- la précocité du diagnostic
- le choix d'une thérapeutique adéquate
  - à visée radicale aux stades précoces
  - à visée palliative aux stades avancés.

.../

La précocité du diagnostic repose sur le dépistage de cette affection, dépistage qui est basé sur l'étude de 3 paramètres qui sont :

1/ étude des facteurs dits de haut risque

2/ étude prospective du profil hormonal

3/ détection d'une éventuelle tumeur.

Ainsi grâce à l'Etude de ces 3 paramètres et des donnés recueillies, toutes les méthodes d'exploration paracliniques doivent être mises en route au moindre doute visant à affirmer ou infirmer la caractère malin à un stade de dimension lésionnelle aussi réduite que possible.

La prévention du cancer a pour objectif principal d'assurer le diagnostic précoce de la maladie et ceci grâce aux diverses méthodes de dépistage.

Cependant même dans les pays avancés ce dépistage est loin d'être exhaustif.

C'est un cancer qui par sa diffusion locale, ganglionnaire ou métastatique à distance échappe bien souvent aux règles classiques qui président à une thérapeutique radicale exérèse chirurgicale ou irradiation bien délimitée.

Le genie évolutif de la maladie et son potentiel variable de malignité grève le pronostic de rechutes en rapport avec un échec thérapeutique ou de récidives plus ou moins éloignées, consécutif parfois à des rémissions apparemment complètes.

Par ailleurs il n'est pas rare, et, surtout dans les pays en voie de développement et c'est le cas de l'Algérie, de voir les malades consulter tardivement. L'ensemble des situations, de la rechute, à la récidive et à la consultation tardive fait de l'observation des cancers du sein en phase avancée un problème quotidien de la pratique cancérologique.

Pendant longtemps la médecine, dans de telles situations se bornait à des prescriptions antalgiques et de maintien de l'état général.

Progressivement est née une attitude thérapeutique plus active.

Les armes classiques chirurgie et radiothérapie ont vu se préciser leurs indications palliatives : " chirurgie de réduction "; Radiothérapie appliquée aux métastases osseuses et à certaines localisations pulmonaires par exemple.

.../

Et les armes plus récentes apportent une contribution de plus en plus positive. Si l'immunothérapie n'est encore qu'au stade expérimental chimiothérapie et hormonothérapie sont utilisées avec une codification de plus en plus rigoureuse : La chimiothérapie a vu ses indications améliorées grâce à une meilleure connaissance des cellules malignes et de l'impact des drogues sur le cycle cellulaire et grâce à une administration moins empirique des carcinolytiques.

L'hormonothérapie, quant à elle fait appel à des moyens chirurgicaux et physiques réalisant une thérapeutique endocrinienne soustractive et à des moyens médicaux constituant une hormonothérapie additive.

Ces différentes méthodes thérapeutiques ont permis d'observer un certain nombre d'améliorations objectives et subjectives.

Au total parmi les thérapeutiques palliatives appliquées au cancer du sein en phase avancée, l'intérêt actuel est centré sur l'hormonothérapie, la chimiothérapie est l'association de ces deux armes.

PLAN D'ETUDE :

L'utilisation thérapeutique du Propionate de Drostanolone administré seul ou associé à une polychimiothérapie carcinolytique fait l'objet de notre travail. Nous nous sommes limités à un nombre restreint d'observations ayant une durée de surveillance et un recul suffisant

L'hospitalisation au Centre National de Lutte contre le Cancer a été requise pour réunir un nombre suffisant de données clinniques et paraclimiques et une surveillance attentive des malades.

Nous avons délibérément éliminé toutes les observations incomplètes, fréquentes, en raison des nombreux problèmes psychologiques et médico-sociaux inhérant à une maladie de haute gravité ayant souvent atteint un stade dépassé.

Notre étude a retenu 27 observations de malades traités par le Propionate de Drostanolone seul et 17 malades traités par le Permastril associé à une polychimiothérapie carcinolytique.

.../

Les 21 observations de malades traitées par le Propionate de Drostanolone seul ont fait l'objet de la thése de Madame DAHMANE.

L'association Hormonothérapie chimiothérapie a été utilisée pour cinq observations dans le travail de Madame DAHMANE. Les résultats favorables enregistrés nous ont conduits à poursuivre l'étude de la thérapeutique associant Pomastril et Carcinolytiques. Nous ne reprenons pas les cinq observations initiales de Madame DAHMANE en raison du choix pour nos 17 observations d'un protocole chimiothérapique différent inspiré de l'évolution de la litterature spécialisée relative à la chimiothérapie.

C'est donc la comparaison des résultats obtenus dans les deux lots qui constitue l'essentiel de notre travail et qui a été notre principale préoccupation afin de délimiter la place de ces deux protocoles thérapeutiques dans le traitement palliatif du cancer du sein en phase avancée.

Le plan d'étude et la présentation de notre travail comportent quatre chapitres dont nous indiquerons les sections dans le sommaire suivant :

SOMMAIRE :

I. INTRODUCTION

- Généralités
- plan d'étude
- sommaire.

II. ETUDE THEORIQUE

A. Etiologie
B. Dépistage
C. Etude clinique
D. Explorations complémentaires
E. Bilan Préthérapeutique
F. Classification clinique de l'U.I.C.C.

- Les cancers en phase avancée
- le traitement des cancers du sein

I. La chirurgie
II. La Radiothérapie
III. La chimiothérapie
IV. L'Hormonothérapie.

.../

III. ETUDE PERSONNELLE

- Matériel et méthodes
- observations des malades traitées par le Propionate de Drostanolone seul
- Observations des malades traitées par le Propionate de Drostanolone associé à une Polychimiothérapie Carcinolytique.
- Etude analytique de nos observations
- Commentaires

IV. CONCLUSION.

ETUDE THEORIQUE

A) ETIOLOGIE

La fréquence élevée du cancer du sein est soulignée dans toutes les statistiques cancérologiques . A ce sujet le Professeur H. TAGNON écrivait : Dans une communauté de 200 millions d'habitants, on compte environ 29 000 décès annuels pour cancer du sein et 67 000 nouveaux cas sont découverts chaque année... D'après les United States Vital statistics, il s'inscrit après les cancers de l'estomac, intestinaux et les cancers de l'Utérus. Il représente 12% de la totalité des cancers. Sur l'ensemble de la population sa fréquence est évaluée à 12,5 pour 100 000 habitants. Dans un groupe de 1000 femmes agées de plus de 45 ans, on estime que cinq d'entres elles sont porteuses d'un cancer mammaire asymptomatique.

Le cancer du sein se voit avec une fréquence variable d'un pays à l'autre. Il est beaucoup plus fréquent au Danemark en Angleterre et en Hollande qu'au Japon Chili et Finlande.

Cette notion de créopathologie semble être liée à d'autres facteurs tel que : facteurs génétiques, profil hormonal, facteur vital etc...

La fréquence du cancer du sein est beaucoup plus marquée en ville qu'à la campagne ; les classes déshéritées semblent être moins atteintes que les mieux nanties.

LE RISQUE GENETIQUE

Sur le plan expérimental, la souris a fait l'objet de multiples études et c'est notamment LOEB - SEYE - DOBROVODSKALA et ZAWATSKAIA, qui ont démontré la prédisposition génétique.

Cette étude génetique appliquée à l'homme est extrèmement ardue. De multiples auteurs : WAALER - WAINWRIGHT - JACOBSEN - BUSK - SMITHERS .... ont constaté une grande fréquence du cancer de la glande mammaire chez les parents des malades porteuses elles mêmes d'un cancer du sein. On a parlé de " familles à cancer du sein " Signalons enfin le risque de bilatéralité du cancer du sein. Il serait de l'ordre de 5 - 10% et ce risque serait encore plus important si des antécédents familiaux de cancers sont présents (ANDERSON).

.../

- Pourquoi les Japonaises font-elles si peu de cancers du sein ?

Ces Japonaises transplantées et vivant aux U.S.A. ont un taux de cancers un peu plus élevé mais qui reste toujours plus bas que celui des populations autochtones..

Les femmes Parsi aux Indes et les femmes juives semblent très exposées.

Par ailleurs il a été rapporté par PETRAVIS une association entre le cerumen de type humide et les taux de cancers de sein. Une telle association est possible puisque les glandes mammaires et celles qui produisent le cérumen sont toutes deux histologiquement de type apocrine.

Le cerumen existe sous deux formes phénotypiques humide et sec et qui sont contrôlées par une paire de gènes, dont l'Allèle pour le type humide est dominant vis à vis du sexe.

FACTEUR VITAL CARCINOGENE

Le fait fut établi en 1938 par BITTNER.

De nombreux auteurs notamment MOORE et COLL ont pu mettre en évidence des particules dans le lait humain ayant des caractéristiques morphologiques identiques à celles retrouvées dans le cancer de la mamelle de la souris.

Sur 10 femmes américaines 6 ayant des antécédents collatéraux de cancer du sein avaient des particules, 7 sur 146 sans histoire familiale de cancer avaient les mêmes particules d'où 60% dans le premier cas et 5% dans le second.

Sur 46 femmes PARSI, 18 avaient ces particules dans leur lait.

Le virus de la souris est neutralisé par le sérum de femmes qui ont un cancer du sein, alors que la neutralisation n'est pas obtenue dans le lot témoin.

Les particules murines et humaines ont été étudiées au microscope électronique et il a été constaté une certaine similitude sur le plan morphologique. Il s'agit d'un virus à A R N, contenant une réverse transcriptase pouvant modifier l'A.D.N. et agir sur le génome.

Ainsi plusieurs arguments plaident en faveur d'un virus carcinogène sans pour cela être absolument démonstratif.

.../

LE TERRAIN

Le cancer du sein chez la femmes est très fréquent chez :

- les célibataires
- les Nulli ou les paucipares
- les femmes qui n'ont pas allaité ou ont peu allaité

Selon MAC MAHON, l'âge de la première grossesse semble avoir une influence le cancer du sein est moins fréquent ci celle-ci à lieu avant 20 ans.

L'enquête faite par NETTER portant sur 48 femmes atteintes de cette affection a montré un taux très faible de grossesses (55 enfants au total).

Cependant des femmes très jeunes ayant eu au dela de 5 enfants ont vu l'éclosion d'un cancer du sein.

La statistique de DENOIX montre que l'allaitement semble protéger la femme de la maladie.

	45 ans	45 - 59 ans	60 ans
	Durée de l'allaitement en mois		
Cancer du sein	6,8	7,4	7,2
Témoins	9,1	11,2	11,9
	Durée de l'allaitement par enfant allaité		
Cancer du sein	3,2	7,6	8,2
Témoins	6,4	7,2	9,8

En fait le rôle des grossesses et lactations dans la prévention du carcinore mammaire reste jusqu'à ce jour incertain.

.../

LES HORMONES

" Cette question est la bouteille à encre, car il est bien plus facile d'avancer que le cancer du sein de la femme à une cause hormonale que de le démontrer! A. GORINS.

Les facteurs hormonaux semblent jouer un rôle non négligeable c'est ainsi qu'il a été dénombré 1,5% de femmes castrés au préalable dans une série de 2000 cas de cancer du sein (HERREL 1937). DARGENT trouve 1,60%.

Des travaux expérimentaux (LOEB - LATHROB - LACCASSAGNE) montrent que certaines races de souris à une oestrogénothérapie bien singulière pouvaient développer les cancers de la mamelle.

BRACHETTO et YAMAMOTO n'ont trouvé aucun profil génital particulier dans le cancer du sein.

Cependant un élément semble dominer. Il s'agit du fait que le cancer du sein prédomine surtout chez la femme. DARGENT dénombre 638 cancers du sein à la femme pour 5 chez l'homme, soit moins de 1%.

Il S'agit-il d'un facteur génétique lié aux gonosomes d'un facteur hormonal ?. La question reste toujours posée. Par ailleurs le cancer du sein est moins fréquent chez la femme castrée.

Ces constatations ne prouvent pas qu'il existe un désiquilibre hormonal constant qui préside chez la femme à l'apparition du cancer du sein, mais des troubles endocriniens spontanés ont été constatés.

Certains auteurs ont essayé d'approcher un profil histologique hormonal.

BULBROOK a trouvé chez les malades porteurs de cancers du sein un abaissement du taux d'élimination des 17 céto-stéroïdes et a déterminé un indice qui porte sur l'Indice de BULBROOK Etiocholanolone / 17 OH Corticoïdes ne semble pas être retenue comme facteur de prédisposition (enquête de GUERNESEY) tant les réponses apparaissent multidirectionnelles. Des auteurs ont voulu faire jouer un rôle au rapport :

$$\frac{\text{Oestriol}}{\text{Oestione + Ostiadiol}}$$

qui diminuerait chez la femme porteuse d'un cancer de la glande mammaire par rapport aux sujets témoins.

.../

Ces notions méritent s'être très approfondies avant d'être admises.

Par contre lors d'une oestrogénothérapie chez l'homme atteint d'un cancer de la prostate ou peut voir éclore un cancer de la glande mammaire. Des astrogènes administrées de façon abusive chez une femme peut reveler et stimuler un cancer.

Mais il est quasi certain que ce cancer preexistait et a subi un " coup de fouet " sous l'influence des hormones.

Reste le problème des contraceptifs. Ce sujet a donné lieu a de multiples travaux dont nous ne retiendrons que quelques uns.

WEISCH et MEITES montrent que chez la ratte, l'Enovid a un effet protecteur à fortes doses mais accelérateur a faibles doses lorsque chez cet animal existe déjà une tumeur.

Selon FECHNER il n'a été constaté plus de cancers du sein chez les femmes jeunes sans contraceptifs oraux que dans le reste de la population.

BROCH et BYRD n'ont trouvé aucune augmentation du taux de cancers dans un lot de 511 femmes hysterectomisée et soumises à une oestrogenotherapie au long cours.

Au total le recul est encore insuffisant et LEWINSON recommande de rester vigilant et d'éviter toute contraception orale chez les femmes présentant un haut risque de cancer du sein.

Il faut par ailleurs selon cet auteur assurer une surveillance étroite des sujets soumis aux contraceptifs oraux et ne pas hésiter d'avoir recours à la mammographie et à la thermographie.

LES MASTOSES

La mastose semble faire le lit du cancer et ceci semble être bien établi, en effet le cancer est plus fréquent chez les femmes porteuses d'une mammose de Reclus (LEWINSON et LYONS - WARVEN et HAAGENSEN) et le risque semble être multiple par 3 ou 4.

De plus le terrain est le même pour mastose et cancer.

.../

Reste le syndrome premenstruel à polarité mammaire. Il peut être associé à une mastose. C'est un état extrèmement fréquent précédant l'arrivée des règles. Selon A. GORINS il ne semble pas y avoir de relations entre ces affections.

Néanmoins une mastose doit être surveillée périodiquement et on ne doit pas hésiter à faire appel à la mammographie au moins une fois tous les deux ans.

Chez ces malades l'utilisation des hormones soit être prudente.

AUTRES FACTEURS

D'autres facteurs semblent jouer un certain rôle.
Le Diabète : certains l'ont considéré comme favorisant, en revanche HENSON a pu mettre en évidence l'action accélératrice de l'insuline sur certaines tumeurs mammaires du rat.

L'hypothyroïdie semble favoriser l'éclosion d'une tumeur mammaire alors que l'hyperthyroïdie semble protéger le sein.

Citons quelques facteurs hypothétiques :

- les hypersecrétions continues de prolactine
- les syndromes de galactorrhée avec ou sans aménorrhée d'origines diverses : adénomes hypophysaires, causes psychiques, causes iatrogènes.
- les traumatismes
- les tumeurs bénignes.

Au total que retenir de l'ensemble de ces considérations étiologiques ? Deux notions ont une incidence pratique d'une part pour la thérapeutique et d'autre part pour le dépistage.

Pour la thérapeutique la notion de l'hormonodépendance du cancer du sein même si elle n'est pas parfaitement élucidée dans son mécanisme est à la base de la prescription d'une thérapeutique endocrinienne additive ou soustractive avec des effets souvent bénéfiques.

Sur le plan du dépistage, le congrès de HOUSTON a nettement établi le caractère illusoire en raison des moyens humains et matériels à mettre en oeuvre et du coût prohibitif de toute entreprise à large echelle du dépistage à visée exhaustive. Par contre le dépistage sélectif est orienté apparait singulièrement fructueux.

.../

Tous les facteurs étiologiques semblant avoir une incidence peuvent être réunis et considérés comme des facteurs de haut risque dont l'existence doit être une incitation à la mise en oeuvre de toutes les techniques les plus fines de dépistage.

Le tableau suivant résume les éléments étiologiques considérés comme facteurs de haut risque.

Antécédents familiaux de cancers du sein
Existence d'un premier cancer du sein
Premières règles précoces
Célibat, nulliparité, absence d'allaitement
Premier enfant au delà de 25 ans
Vie génitale longue
Ethnie : Blancs } orientaux, israélites.
Classe sociale élevée
Mastopathie polykystique majeure
Perturbations hormonales avec $\frac{03}{01 + 02} < 1$

B) DEPISTAGE

La pratique du dépistage est classiquement considérée comme un moyen d'améliorer les taux de survie.

Ce dépistage repose en fait sur deux volets :

- Auto examen du sein
- problème de l'examen systématique.

1) Examen systématique médical

Nombreux sont les médecins qui préconisent l'examen obligatoire de santé. D'autres devant les possibilités de la Radiologie du sein en demandent la généralisation.

La généralisation de l'examen médical systématique entraînerait un coût très important de l'opération. Si cela interessait tous les organes, cela réduirait l'activité d'un pays en deux groupes : l'un examine et l'autre est examinée.

Certains cancers se prêtent mieux à des examens standardisés, le problème est surtout financier, mais des difficultés peuvent apparaître.

- les erreurs de diagnostic
  - faux positifs qui rendent le médecin interventionniste
  - un petit cancer du sein soulève souvent des difficultés de diagnostic d'autant plus nombreuses que le cancer est récent.
  - Refus de certaines femmes de se rendre à un centre de dépistage.

Quelques problèmes du cancer mammaire dit " avancé " se posent et ceci en raison d'un certain nombre de facteurs qui se regroupent sous 3 aspects :

1) La maladie elle même

Est-ce l'évolution de l'affection qui serait responsable de cet état notamment les formes aïgues donnant lieu à des métostases d'emblée ?

Selon CHARLES GROS, une femme sur cinq ne peut bénéficier d'un traitement radio-chirurgical.

2) La responsabilité de la malade est impliquée dans un bon nombre de cas.

- Ignorance

Ce facteur explique un grand nombre de cas de cancer mammaire avancé. Une douleur ou un écoulement sanglant serait plus significatif et amènerait une

.../

malade à se consulter. Par contre une rétraction mammelmmaire ou cutanée n'inquiè-terait pas la malade.

Ce facteur ignorance est très net et accentué dans notre pays et dépend lui-même du niveau socio-culturel de la population.

- la négligence peut amener la malade à consulter tardivement.
- la décence : certaines femmes sont génées de montrer leur poitrine quel que soit leur milieu social. Cette pudeur fait différer la consultation.
- la peur La mammectomie mutile le sein cet emblème de la feminité et le profil psychologique de la patiente avec toutes les conséquences.
- le septicisme ce facteur peut expliquer dans certains cas le retard. Les femmes objectant l'inutilité des souffrances morales et physiques car elles ont en mémoire le calvaire d'un membre de leur entourage.

3) La médecine et les médecins certains retards sont dus aux médecins.

Le médecin n'examine pas systématiquement le sein au cours d'un examen général. Ce dernier doit être complet.

- le médecin examine parfois autre chose que le sein.
- par ailleurs la patiente comprend mal l'examen systématique des seins lors d'une consultation quelconque.

Avant de demander des examens systématiques obligatoires des seins, il faut demander aux malades de comprendre ce geste et d'autre part aux médecins d'explorer correctement les deux glandes mammaires.

Le médecin consulté découvre une anomalie sans caractère spécial.

.../

Le médecin doit expliquer convenablement à la malade afin d'éviter une perte de temps préjudiciable. Sinon cette dernière ira consulter ailleurs. Il faut éviter de proposer à la malade une opération large mutilante au bout de quelques minutes d'entretien, car le cancer est une urgence beaucoup plus spychologique que thérapeutique.

En fait il existe de multiples aspects de la responsabilité du médecin dans le retard au traitement de ce cancer.

D'ailleurs est il nécessaire d'envisager un tel dépistage systématique obligatoire isolé? En attendant un test sûr facile par la recherche de certains composés dans le sang ou l'urine, le dépistage du cancer ne doit être ni obligatoire ni systématique. La certitude de tels diagnostics sans biopsie n'existe pas actuellement.

2) Auto-examen du sein

La femme doit apprendre a examiner ses seins toute seule. C'est un examen simple et doit se réaliser périodiquement au même moment.

Il doit se faire :

- couchée : La femme palpera ses seins quadrant après quadrant ainsi que le creux axillaire
- debout devant une glace : cette femme notera la symétrie de sa poitrine, l'aspect de l'auréole et du mamelon.

Pour cela l'éducation des femmes s'impose. Elle sera faite lors d'une campagne de masse ou lors d'une consultation auprès du praticien de famille. De toute façon les occasions sont nombreuses.

Ainsi cette femme connaissant parfaitement l'anatomie de ses seins sera alertée par la moindre anomalie, la moindre irrégularité qui poseront certainement des difficultés au médecin consulté.

Cette auto-examen supprimera l'examen médical systématique mais un danger mineur apparaît : c'est la phobie du cancer. Cet auto-examen reste tout de même justifié par sa facilité, sa gravité et certainement par ses résultats.

.../

L'avantage du dépistage très précoce est certain. Il l'est de moins en moins jusqu'à la fin de la première année. Par contre les formes encores opérables et dépistées auront un bon pronostic.

Ce fait est illustré très bien par les résultats de l'enquête conduite par GILBERSTEN à Minneapolis (1969). Elle se présente comme un diptyque :

- d'une part les cas dépistés à des contrôles cliniques et radiologiques tous les 6 mois : 80% répondent au type N et le taux de guérison à 5 ans est de 95%.

- d'autre part les cas survenus entre deux dépistages il n'y a plus que 5% de formes de type N et le taux de guérison n'est plus que de 30%.

Ceci illustre très bien que la politique de dépistage a des limites. Au chapitre de l'étiologie nous avons vu qu'elles étaient les possibilités du meilleur rendement possible de toute politique de dépistage qu'il s'agisse de la politique médicale quotidienne s'adressant à des consultations individuelles ou à des campagnes plus ou moins larges de dépistage systématique. La notion des facteurs de hauts risques est le facteur majeur incitant à la vigilance. L'éducation cancérologique du corps médical doit aboutir à la conciliation sur la fiche d'anamnèse et à la recherche systématique des facteurs de hauts risques.

C) ETUDE CLINIQUE

Circonstances de découverte

Les circonstances de l'examen sont variables et multiples. Le plus souvent la femme consulte parce qu'elle a été alertée par la découverte fortuite d'une tumeur du sein. Parfois il s'agit d'une tumeur qui existait depuis longtemps mais dont le volume a récemment augmenté amenant la malade à consulter.

Dans d'autres cas la consultation est motivée par un écoulement du mamelon ou des douleurs mammaires ou une adénopathie axillaire.

Plus rarement ce sont des signes à distance qui sont à l'origine de la consultation, signes dus à une métastase osseuse, pulmonaire, hépatique cérébrale. La recherche de la tumeur primitive peut amener à la découverte d'un cancer du sein.

Quelles que soient les circonstances de découverte , douleur, écoulement, augmentation de volume du sein, etc... l'examen sera dans tous les cas complet.

Grâce à une technique d'examen minutieuse le diagnostic peut être établi le plus souvent par la clinique.

L'interrogatoire est fontamental : il précisera

- l'âge de la malade
- les circonstances de découverte
- les ATCD pathologiques médico-chirurgicaux
  physiologiques gynéco-obstétricaux
  modalités d'allaitements
  le nombre de grossesse
- la symptomatologie
  - date d'apparition des premiers troubles
  - l'allure évolutive notamment en fonction des épisodes de la vie génitale.

L'examen clinique sera méthodique.

.../

INSPECTION

Cette étude visuelle de l'hémithorax recherchera les anomalies de symétrie du sein. Elle se fera dans différentes positions :

- debout (ou assise), les bras pendant naturellement
- debout les bras élevés à la verticale
- debout dans une position penchée en avant, les bras restant en élévation
- couchée

On étudiera la silhouette du sein de l'auréole du mamelon lors de ces différentes positions, la malade étant de face et en oblique mais aussi lors du changement de position.

Les signes cutanés sont plus importants que les signes mamelonnaires, car dans cette dernière zone des connexions superficielles sont constantes en particulier par l'intermédiaire des canaux galactophones.

Ces signes cutanés peuvent être

- soit une minime depression de la peau au niveau d'une surface correspondant
- soit à la Tumefaction soit à son voisinage et la classique rétraction en fossette en est la caricature.
- soit une minime depression linéaire de la peau qui au maximum peut réaliser la ride vraie, le pli cutané.
- soit une gravité accentuation de la visibilité des pors de la peau dans la caricature est représentée par le signe de la peau d'orange.

A un stade plus avancé la patiente peut voir son sein augmenté de volume par hyperplasie oedème vasculaire inflamatoire ou carcinomateux. Dans certains cas la tumeur peut occuper tout le sein. Inversement, le sein peut être plus petit en raison d'un processus structural pathologique : rétractions squirrheuse rétraction après irradiation ou résection chirurgicale.

A côté des signes cutanés cette inspection peut réveler des anomalies localisées une ulcération superficielle cratériforme, une rougeur des trainées érythémateuses d'origine lymphangitiques. Les pustules des nodules sous cutanés la vascularisation accentuée.

Cette inspection enfin s'attachera à l'étude du mamelon qui précisera sa situation, la présence de croûtelles d'un suintement d'un aspect exzematiforme bedémateux fixé ulcéré induré.

.../

PALPATION

La consistance, l'homogénéité l'existence d'une masse anormale interer-sseront le deuxième temps de l'examen clinique.

La patiente sera examinée en position demi-assise, couchée assise verticalement. Les signes recueillis lors de l'inspection seront provoqués par un certain nombre de manoeuvres.

- La tumeur sera mobilisée sous les plans superficiels, sera saisie comme un noyau de cerise à distance plus au moins proche pour la déplacer dans plusieurs sens.

- On cherchera aussi à mobiliser la peau au devant de la tumeur.

- Enfin le sein sera mobilisé en masse en le soulevant de la pomme placée sur la région sous mammaire, la malade penchée en avant, ou bien en faisant appel à la classique manoeuvre de TILLAUX.

Au total nous pouvons établir le diagnostic de cancer du sein sur les données de la clinique.

A) L'examen clinique peut aller au devant du cancer mais des erreurs sont possibles notamment :

1 - Lors des mastopathies où l'on peut noter l'existence d'adhérence cutanée physiologique.

2 - Certaines tumeurs bénignes peuvent déterminer des depressions surtout quand il s'agit de tumeurs bosselées mais un caractère important est à noter : la tumeur glisse sous la peau et l'entraîne aucunement.

3 - Il n'est pas rare de voir certains mamelons ombiliqués : ombilications acquises ou congénitales. De plus le caractère bilatéral n'est pas obligatoire.

4 - Les remaniements inflammatoires ainsi que les adhérences cutanées des cytostéatonécroses peuvent engendrer des erreurs.

Dans ces cas intervient l'habitude du praticien.

.../

B) AU NIVEAU DE LA PALPATION Peuvent être pris pour un cancer :

1) Un Adénofibrome : ou fibroadénome: cette tumeur bénigne est de consistance dure donnant le signe du ressart, semsible en période menstruelle.

2) Un kyste solitaire

Ce kyste solitaire réalise une Tumeur arrondie dure, rénittente ou ou dure, douloureuse à la pression de survenue rapide.

3) Un galactocèle qui est une lésion de mastite chronique survenant au cours ou au décours d'une lactation indolore au contenu laiteux jaunâtre.

4) Une mastite chronique

Cet état succède le plus souvent à une mastite aigue traitée sans discernement par les antibiotiques. Il réalise habituellement une tumeur irrégulière adhérente avec parfois un aspect en peau d'orange, mais elle s'accompagne d'une adénopathie inflammatoire satellite ainsi qu'une fièvre.

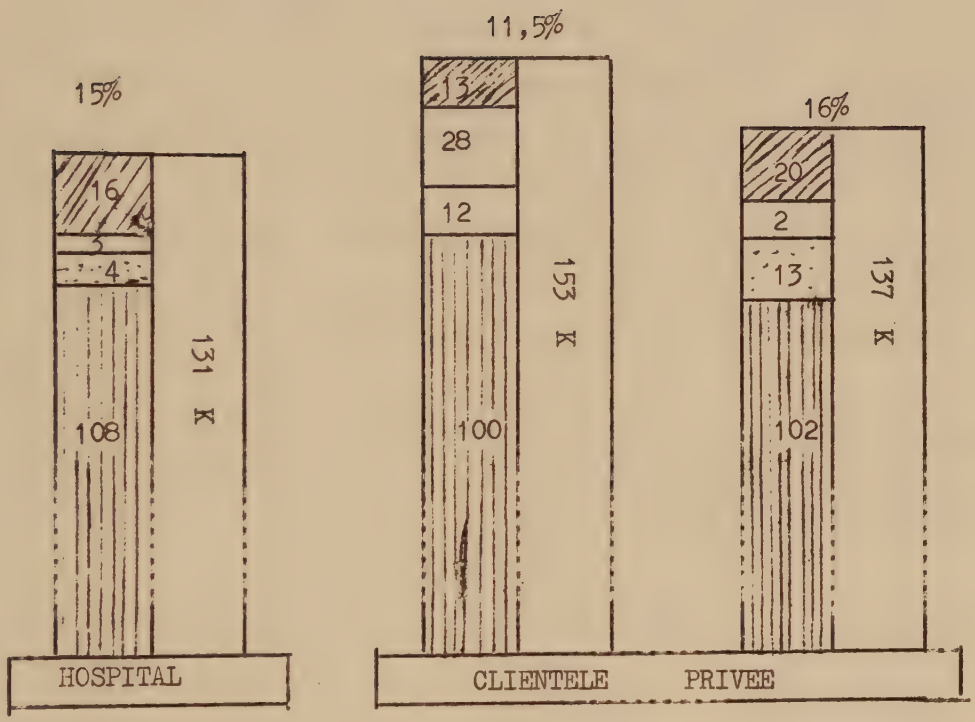
5) Pour mémoire les formes pseudo-néoplasiques de la tuberculose mammaire . Ces formes sont rares.

Le diagnostic clinique pose souvent des problèmes et la défaillance clinique n'est pas rare. LA BURTHE et TOLRA en étudiant 359 malades ont retrouvés une défaillance clinique de 13,6%.

.../

Chiffre global des cancers diagnostic : 359 - défaillance clinique 13,6%

310 / 359



Diagnostic cliniques difficiles

Malades de "seconde mains"

Diagnostics non précisés sur l'observation.

Diagnostics cliniquement certains.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) La mammographie :

La radiographie de la glande mammaire est l'image formée sur une surface sensible par l'action photographique des rayons X traversant l'épaisseur du sein. Ce diagnostic radiologique fait appel à la mammographie. Cette étude radiologique interesse :

- en premier lieu la peau elle peut montrer un épaississement mais l'injection cutanée permet une analyse de meilleure qualité d'autant plus qu'il existe assez souvent des discordances radio-cliniques.

- cependant cette radiographie à un intérêt certain en étudiant l'aspect de l'ombre, ses contours surtout lorsque les données de la clinique ne sont pas évocatrices.

Elle est indiquée dans les formes petites ou à localisation profonde sur un sein volumineux.

Ces clichés doivent être demandés en plus de l'examen clinique devant des tuméfactions multiples suspectes.

S'il y a suspicion clinique de malignité, elle n'autorise jamais l'abstention de la biopsie. L'exerèse biopsie extemporané s'impose. Aussi la pratique des mammographie ne doit en aucun cas correspondre à un relachement dans la rigueur de l'examen clinique.

LABURTH et TOLRA ont été amené à voir 109 mammographies de toute origine.

4 ont été plus affirmatives d'un cancer que la clinique

3 concluaient bénignité devant une tumeur semblant cancéreuse et prouvée comme telle ultérieurement.

Dans une autre statistique on trouve des chiffres nettement inférieurs au pourcentage global de 26% de la précédente. Sur 125 malades de première main nous relevons 13 mammographies, soit 10%.

Elle doit être pratiquée comme pour tout autre organe. Elle suit l'examen clinique qui en précise les modalités, précède toute biopsie qu'elle oriente et contrôle toute évolution spontanée ou post thérapeutique.

.../

Selon Ch. GROS, elle est d'une utilité indiscutable mais elle ne souffre pas la médiocrité, sinon elle est dangereuse par sa fausse sécurité ou le nombre élevé de faux positifs.

2) La galactographie

Cette technique est d'utilisation moins courante. Elle trouve son indication dans le cas d'une tumeur canaliculaire et d'écoulements par le mamelon.

Elle peut montrer une ectasie des canaux excréteurs en amont d'un obstacle ou bien l'image de végétations intragalactographiques ou les deux.

Cependant elle n'étudie nullement ce qui se passe en dehors du canal galactophore.

3) L'astériographie mammaire

Cet examen fait appel à deux techniques soit par ponction transcutanée de l'artère humérale, soit par voie rétrograde selon la technique de SELDINGER après cathétérisme sélectif des artères sous clavières.

Dans le cas d'une tumeur maligne, les images radiologiques sont caractéristiques et constitue un syndrome angiographique malin.

Dans les dysplasies non circonscuites, la vascularisation est normale voire pauvre. Les dysplasies circonscrites se traduisent par des aspects en corbeille sans qu'apparaissent des tumorographies. La vascularisation est très dense dans les abcès, alors que veinules et artérioles ont un paspect normal.

L'artériographie est indiquée chaque fois que s'affirme une discordance entre les différents procédés de diagnostic.

4) La thermographie

On entend par " thermographie " l'enregistrement, sous forme d'image du rayonnement thermique propre d'un corps.

Introduite recemment (en 1957) c'est RAY LAWSON qui fut le premier à montrer que la peau recouvrant un cancer du sein possède une température plus élevée que les parties avoisinantes.

.../

Le progrès technique a amélioré cette méthode. En fait, la thermographie constitue un complément de diagnostic de valeur dans la pathologie et mérite une étude plus poussée de ses possibilités cliniques.

5) Le test au P 32 dans les tumeurs du sein

Le test au P 32 est un apport positif dans le diagnostic des tumeurs du sein. Confronté avec la mammographie et la clinique, il remplace avantageusement les méthodes des vulnérantes : biopsie, drill biopsie, galactographie, kystographie non dépourvues du danger de dissemination néoplasique.

Le test au phosphore 32 permettrait un diagnostic correct dans 85,38% des cas. Il existe cependant des cas à la limite et un certain pourcentage d'erreurs (6,15% de faux positifs et 7,69% de faux négatifs).

6) La transillumination :

La transillumination ou diaphanoscopie est l'exploration de la glande mammaire à travers une source lumineuse. Surtout étudiée par CUTLER aux U.S.A. (1929), elle fut introduite en France par RAVINA (1931) et HUGUENIN (1930).

Elle consiste, dans une chambre noire, d'étudier le faisceau transmis à travers le sein par une source lumineuse de petit foyer, mise au contact du sein ; une main déplace le foyer, l'autre appuie la glande mammaire, rétrécit le champ d'exploration et fait glisser les formations normales ou anormales de façon à étudier avec détail le comportement du faisceau lumineux à travers l'organe et surtout au niveau de la Tumeur. Les contrastes lumineux dépendent de la nature, du volume des formations pathologiques, de leur situation par rapport à la source lumineuse et des structures avoisinantes. Un cancer peut donner une opacité intense ou ne pas donner le moindre voile.

Pour interpréter les différents renseignements, il faut un examen attentif une certaine expérience, mais seule l'intégration de ce renseignement dans la synthèse radio-clinique lui donne sa valeur.

.../

7) Nous ne ferons que signaler les possiblités ouvertes par l'apport possible de l'echographie aux ultras-sons.

8) LA CYTOLOGIE

a) La ponction, se fait avec une aiguille fine. Aucun accident imputable à la ponction n'a été noté. Si l'on recueille un liquide, ce dernier se mélange au même volume de formol à 10%. Le contenu retiré sera fixé immédiatement après son étalement sur la lame dans le milieu Alcool-Ether.

Parfois cette ponction conduit au diagnostic de cancer mais elle ne doit pas exclure la Biopsie extemporanée. Cependant elle ne peut être à seule un élément de diagnostic de cancer. Toutefois elle n'est valable que si elle affirme la bénignité, bénégnité que vient par ailleurs appuyer le contexte clinique.

b) Le recueil de l'écoulement spontané

De l'étude d'un étalement, d'un écoulement spontané, trois tableaux doivent être considérés.

- le frottis est propre ne montre que des cellules squameuses, ont peut affirmer sur le prélèvement ces aspects de bénignité. Toutefois le cancer peut siéger au delà de l'obturation.

- dans le deuxième cas, le tableau est typiquement carcinomateux et le diagnostic est alors évident.

- les tableaux intermédiaires ne sont pas rares et il est alors difficile de trancher. Cependant il faut savoir qu'un écoulement est très souvent le fait d'un cancer et cet examen ne préjuge en rien d'un envahissement extra-galactophorique.

Là aussi un examen négatif n'élimine pas un cancer et comme dans le cas précédent l'on n'hésitera pas à pratiquer l'examen extemporané.

c) le frottis de contact

Cet examen est indiqué dans les tumeurs, dans les récidives et dans la maladie de PAGET.

.../

9) L'EXAMEN HISTOLOGIQUE EXTEMPORANE

Deux types de techniques sont utilisés :

- l'Ultropak : appareil maniable permettant de réaliser rapidement un examen topographique.

- la congélation par le gaz carbonique est une technique un peu moins rapide. Elle permet par contre un examen architectural et cellulaire.

Cet examen reste d'une grande sécurité mais n'est pas infallible car ce dernier n'est pas facile lorsque la lésion est microscopique. S'il y a doute mieux vaut une biopsie avec examen histologique secondaire.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Bilan étiologique

. Bilan clinique
. Mammographie
. Ponction à l'aiguille
. ou Drill. Biopsie

Bilan d'extension

. Clinique

- examen des deux seins
- examens des territoires ganglionnaires
- examen général

Radiologie

- Radiographie pulmonaire (face et profil)
- Radiographie du squelette (crâne, rachis complet , bassin, os longs)
- Mammographie du sein controlatéral
- éventuellement lymphographie, phlébographies, artériographie

Isotopique

- foie
- cerveau

Bilan biologique

. Hematologique
- Hémogramme
- Hématocrite, taux de l'hémoglobine
- Vitesse de sédimentation globulaire
- Moelle osseuse.

.../

• Métabolique
- Urée, glycémie
- Immunogramme sanguin
- Calcémie, phosphorémie
- Calciurie, phosphaturie
- Phosphatases alcalines
- Electrophorèse des protides
- Explorations hépatiques

• H.F.M.
- Frottis vaginaux
- Dosages hormonaux (17 - céto et 17-OH
- Stéroïdes, F.S.H. oestrogènes urinaires

• Immunologique
- Immunoélectrophorèse
- Lymphocytémie
- B.C.G. test.

F - CLASSIFICATION CLINIQUE DES CANCERS DU SEIN (U.I.C.C.)

OBJET

Le tableau suivant indique ce que l'on se propose d'atteindre:

- Faciliter le choix du traitement
- Faciliter l'évaluation des résultats
- Permettre la comparaison
- Fournir des informations à la recherche sur éléments du pronostic
  - comportement des cancers
  - relation hôte-tumeur

La clinique proprement dite est surtout centrée sur trois facteurs essentiels mais non exclusifs qui sont:
l'extension locale, la tumeur proprement dite (T), l'extension ganglionnaire (N) et les métastases (M).

L'originalité de ce système de classification est qu'il se déroule en deux temps.

.../...

Il est d'abord procédé à une analyse descriptive, objective et définitive de l'extension tumorale, de l'état de l'adénopathie régionale et des métastases à distance. Ce cas clinique est alors pourvu d'une étiquette qui ne peut plus être modifiée.

La synthèse aboutit à un classement conventionnel en catégories cliniques.

Les deux tableaux qui suivent donnent l'un un schéma d'analyse, l'autre un schéma de synthèse.

Extension locale de la tumeur	Aspect des ganglions régionaux	Métastases à distance
T1	N0	M0
T2	N1	
T3	N2	M
T4		

Schéma d'analyse:

- Catégorie ou stade I	TI No Mo T2 No Mo
- Catégorie ou stade II	T1 N1 Mo T2 NI Mo
- Catégorie ou stade III	TI N2 ou N3 Mo T2 N2 ou N3 Mo T3 No, NI, N2 ou N3 Mo T4 No, NI, N2 ou N3 Mo
- Catégorie ou stade IV	M quel que soit T ou M

.../....

Schéma de synthèse:

Pour répondre à la critique de ceux qui reprochent au système T N M de ne pas tenir compte des informations obtenues par le chirurgien, deux symboles ont été introduits:

N-	pas d'envahissement histologique
N+	envahissement histologique

Les deux tableaux qui suivent donnent une représentation générale de la classification de l'U.I.C.C.

CLASSIFICATION CLINIQUE DES CANCERS DU SEIN (U.I.C.C. 1968)

ille de la tumeur			Fixation à la peau		Rétraction du mammelon	Fixation	
2 à 5	5 à 10	10	Incomp.	Comp.		au pectoral	à la paroi
+			+		+		
	+			+ ou po pré T		+	
		+		+ ou po extra T			

.../...

ons raux	Ganglions axillaires mobiles	Ganglions axillaires fixés	Gang. sus ou rétroclaviculaires fixés ou mobiles	oedème bras
	+			
		X		
			X	X

To: absence de signes clinique de tumeur primitive.

No: absence de ganglions palpables.

Mo: absence de signes de métastases à distance

Po. pré T: peau d'orange prétumorale

Po extrat: peau d'orange extratumorale

NI a: ganglions palpables mais douteux

NI b: ganglions palpables cliniquement envahissants.

	Peau en DH du sein	sein opposé	ganglions contro-latéraux	squelette viscères
	X			
		X	X	
				X

CLASSIFICATION PAR STADES DES CANCERS DU SEIN (I.I.C.C. 1968)

S	I													
	I	2	3	4	0	I	2	3	0	I				
	+	+			+				+					
	0	0				0			0					
	X	X					X	X	X					
			X	X	X	X	X	X	X					
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				

.../...

CLASSIFICATION T.N.M.

(Union internationale contre le cancer).

T: TUMEUR

T I - Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension;
- Pas de fixation à la peau;
- Pas de rétraction du mammelon;
- Pas de fixation au muscle pectoral ou à la paroi thoracique

T 2 - Tumeur de taille supérieure à 2 cm mais inférieure à 5 cm dans sa plus grande dimension, ou fixation incomplète à la peau ou rétraction du mammelon (en cas de tumeurs sous-mammelonnaires), ou maladie de Paget;
- Pas de fixation au muscle pectoral ou à la paroi thoracique.

T 3 - Tumeur supérieure à 5 cm mais inférieure à 10 cm dans sa plus grande dimension. ou fixation complète à la peau (infiltrée ou ulcérée). ou présence de peau d'orange sur l'étendue de la tumeur;
- Pas de fixation à la paroi thoracique.

T 4 - Tumeur de 10 cm dans sa plus grande dimension, ou envahissement de la peau ou peau d'orange au-delà de la tumeur, ou fixation complète au muscle pectoral? ou fixation à la paroi thoracique.

La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle dentelé. Elle ne comprend pas le muscle grand pectoral.

N: ADENOPATHIE REGIONALE

N 0 - Pas d'adénopathie axillaire homolatérale palpable.
N I - Adénopathie axillaire homolatérale palpable mobile.
N 2 - Adénopathie axillaire homolatérale fixée en bloc ou à d'autres.organes.
N 3 - Adénopathie sus ou rétroclaviculaire homolatérale mobile, ou fixée.

M: METASTASES A DISTANCE

Les métastases à distance comprennent l'adénopathie controlatérale ou une localisation au niveau du sein opposé, et tous les cas où, soit l'examen radiographique, mettent en évidence des métastases pulmonaires, un épanchement pleural, des métastases osseuses, hépatiques, etc.....

.../...

STADES CLINIQUES

Quatre groupements par stades sont composés comme suit à l'aide des symboles T.N.M.

STADE I:

T I N 0
T 2 N 0

STADE II:

T I N I
T 2 N I

STADE III:

T I N 2 ou N 3
T 2 N 2 ou N 3
T 3 N 0, N I, N 2 ou N 3
T 4 N 0, N I, N 2 ou N 3

STADE IV:

Une combinaison quelconque des symboles T et N comprenant M.

.../...

LES K DU SEIN EN PHASE AVANCEE

L'apparition d'une récidive, d'une métastase ou le stade évolué loco-régional constituent la tirade symptomatique qui définit le cancer du sein en phase avancée.

La plupart des cancérologues pensent qu'il est préférable d'épuiser, d'exploiter successivement les diverses possibilités thérapeutiques plutôt que de les utiliser de façon concomittente.

Cette stratégie du traitement à la demande est moins traumatisante et rien ne prouve que, lorsqu'une maladie présente une métastase quelconque, on ne lui procurerait pas une survie aussi longue en faisant appel du même coup à toutes les armes thérapeutiques.

Toutefois à cette méthode séquentielle, on doit apporter deux réserves : tout d'abord cette succession des mesures thérapeutiques concerne essentiellement celles qui sont d'ordre général, endocriniennes et chimiothérapiques.

D'autre part, cette succession des traitements peut ne plus être logique en face des cancers à hauts potentiels évolutifs. En pareille circonstance on est en droit de coaliser l'ensemble des possibilités raisonnables.

Il convient enfin de souligner d'emblée le caractère empirique qui préside à l'adoption de certaines de nos mesures thérapeutiques.

Les études fondamentales, expérimentales et de clinique humaine permettront certainement dans l'avenir de donner des bases rationnelles à l'utilisation des méthodes utilisées dans le traitement du cancer du sein en phase avancée.

Le traitement du cancer du sein

I. Chirurgie
II. Radiothérapie
III. Chimiothérapie
IV. Hormonothérapie.

.../

CHIRURGIE

Pendant longtemps la chirurgie a constitué le seul traitement des néoplasies malignes du sein.

Cette chirurgie à [illegible] apport d'autres méthodes thérapeutiques améliorées ses indications actuellement différentes interventions chirurgicales sont proposées dans le traitement du cancer.

1) la Biopsie exérèse : elle constitue le premier temps de l'intervention et permet de pratiquer un examen extemporané portant sur toute la pièce.

2) La mammectomie simple

Celle-ci permet de réaliser une ablation de la tumeur et de la glande mammaire dans sa totalité. Cette intervention permet un prélèvement ganglionnaire pour un contrôle histologique.

3) L'amputation élargie du sein : ou opération de HALSTED

La mortalité de cette intervention est quasi-nulle. Cette mammectomie avec curage ganglionnaire est réalisée actuellement dans les tumeurs des quadrants externes sans envahissement ganglionnaires axillaires à l'examen extemporané.

4)HALSTED avec curage mammaire interne

Cette intervention réalise un curage mammaire interne dans les tumeurs des quadrants internes et dans les tumeurs centrales et externes avec envahissement axillaire.A l'extemporané [illegible] vont très loin dans l'exerèse chirurgicale D'autres auteurs étendent le curage au delà de la clavicule. Ce curage susclaviculaire est actuellement abandonné par l'Institut GUSTAVE ROUSSY.

Cette méthode n'est pas parfaite et des inconvénients ainsi que des complications viennent agraver les suites post-opératoires.

1) la mortalité est pratiquement nulle

2) la mutilation va certainement déterminé un choc psychologique considérable chez la patiente.

3) Les suites de la plaie opératoire sont très bonnes depuis l'avènement des antibiotiques des anticeptiques et des antiinflammatoires.

4) Les gros bras

Les gros bras ne sont pas rares.

5) Les douleurs résiduelles sont fréquentes mais le plus souvent modérées.

Cette chirurgie occupe une certaine place dans le schéma thérapeutique, et celle-ci par ailleurs n'est pas univoque. Elle peut être utilisée seule ou associée, ou bien elle peut représenter le premier temps d'un protocole ou un autre temps d'un protocole thérapeutique.

Les contre indications chirurgicales sont multiples

- Les contre indications à toute chirurgie

1) Les malades âgées ou en trop mauvais état général
2) Des poussées évolutives
3) Les cancers du sein évolués
   - soit localement
   - soit du fait d'Adénopathies évoluées
   - soit par l'existence de métastases.

- Il en existe par ailleurs des contre indications temporaires à la chirurgie. Ce sont certaines poussées évolutives classes PEV 1.
PEV 2.

PEV 1 : Augmentation rapide et récente du volume de la Tumeur

PEV 2 : Signes inflammatoires mais localisés à un segment de sein.

Les indications de la chirurgie

La mammectomie simple est indiquée dans les écoulements sanglants du mamelon sans tumeur palpable, comme intervention de propreté.

Certaines malades ne supportent pas une excérèse élargie comme chirurgie supplémentaire de réduction.

- L'HALSTED est indiquée dans :
  - Les tumeurs classées T1 - T2 - T3.
  - s'accompagnant d'adénopathies classées N=0 ou N=1
  - à l'absence de PEV
  - dans les tumeurs des quadrants externes du sein
  - lorsque les ganglions axillaires se révèlentindemes à l'extemporanée.

.../

L'HALSTED avec curage mammaire interne : est indiqué pour les stades cliniques :

- pour des tumeurs du quadrants internes sur les Tumeurs centrales
- pour les tumeurs des quadrants externes avec envahissement ganglionnaire axillaire.

En fait cette thérapeutique reste l'arme de base dans les formes limitées en dehors des PEV et des métastases. Une meilleure connaissance du cancer d'une manière générale à permis de mieux cerner les indications et le type d'intervention adaptée à chaque cas. Néanmoins cette attitude n'est pas immuable et ne restera certainement pas figée.

LA RADIOTHERAPIE

Depuis le milieu de ce siècle, la Radiothérapie a accompli une révolution technique qui lui permet d'aborder avec précision de plus en plus rigoureuse, la plupart des Tumeurs radio sensibles et particulièrement le K du sein. De ce fait la chirurgie des cancers du sein est devenue de moins en moins mutilante laissant le soin à la radiothérapie de contrôler les aires lymphatiques. C'est ainsi que la technique de PATEY est en train de voir ses indications plus nombreuses devant le classique HALSDET.

Devant ces nouvelles données certains Radiothérapeutes ont essayé de traiter en même temps la Tumeur et les éventuelles adénopathies satellites et c'est BACLESSE (1939) qui a réussi a guérir un cancer du sein par radiothérapie. Les accidents et incidents à cette époque étaient nombreux étant donné que la protection des tissus sains était précaire.

Ce succès fut confirmé il y a une douzaine d'années (1960) par plusieurs équipes (anglaise et française notamment) en évitant les radio-nécroses avec conservation d'un sein sensiblement normal.

Les techniques non mutilantes dans le traitement du cancer du sein s'adressent essentiellement aux cancers peu évolués de - de 5 cm de diamètre (T1 et T2) sans adénopathies volumineuses (ganglions cliniquement normaux ou inférieurs à 2 cm).

La Radiothérapie réduira cutainement les grosses tumeurs avec de grosses adénopathies (T3 - T4) mais elle doit être associée à une large chirurgie d'exérèse. Car devant le volume des néoformations, le sur dosage entrainera certainement de graves radio-lésions.

.../

TECHNIQUES

3 types principaux sont actuellement utilisés.

1) La Radiothérapie après Tumorectomie

Deux temps :

En premier lieu, la chirurgie se charge d'enlever le noyau tumoral sans mutilation cutanée et en définissant une incision cutanée aussi inapparente que possible.

Dans un deuxième temps, on irradie l'ensemble de la glande mammaire (par 2 champs tangentiels) et l'ensemble des aires ganglionnaires axillaires ou claviculaires et mammaires interne avec une dose globale de 5000 rads (4500 - 6000 rads) pour une durée de 5 à 6 semaines. Cette méthode s'adresse au T1 et petits T2, c'est à dire aux cancers de moins de 3 cm de diamètre apparent.

Cette technique est utilisée par la plupart des cancérologues.

2) la Téléradiothérapie seule

Cette méthode associe une iradiation loco-régionale de base (identique à la précédente)de l'ordre de 6000 rads en 6 semaines, à des surdosages à champs limités sur le reliquat tumoral mammaire et la zone lymphatique axillaire. Ce surdosage fera appel soit au télécobalt soit aux électrons en délivrant de 2 à 3 semaines 2000 à 3000 rads supplémentaires.

La dose totale sera de l'ordre de 3 à 9000 rads. FLETCHER a prouvé que 5000 à 6000 rads contrôlent et stérilisent d'éventuelles micrométastases ganglionnaires infracliniques. S'il existe des adénopathies suspectes on ajoutera 1500 à 2000 rads sans dépasser les 7000 - 7500 rads afin d'éviter la myosclérose rétractile du grand Pectoral voire des Brachialgies si la tumeur interesse les quadrants internes du sein, il est prudent de surdoser la chaîne lymphatique mammaire interne.

Cette téléradiothérapie seule s'adresse aux tumeurs de moins de 5 cm de diamètre. Certains auteurs comme CALLE de la Fondation CURIE l'utilise en l'associant à un acte chirurgical.

.../

3) La téléradiothérapie associée à l'endocuriethérapie

Cette méthode associe une radiation loco régionale de base de 4500 rads à un surdosage du reliquat tumoral manié par endocuriotherapie avec une dose de 4000 rads d'une part et un surdosage par électrons des aires lymphatiques axillaires de 1500 rads en cas de N 1.

2500 rads en cas de N 1.

Un total de 8500 rads est distribué à la Tumeur mammaire.

En conclusion il est trop tôt pour pouvoir porter un jugement définitif sur les résultats de ces différentes méthodes. Il faudra encore attendre plusieurs années mais quelques résultats à échéance de cinq ans.

Il apparait des % de survie équivalent entre la Radiothérapie et la chirurgie 70 - 75% sur les T1 T2 N0 au bout de cinq ans.

La Radiothérapie selon les deux premières techniques non mutilantes aboutit à 73%.

Quant aux résultats esthétiques ils sont satisfaissants dans l'ensemble.

La Radiothérapie moderne soulève un grand espoir dans le traitement des cancers du sein peu évolués. Cependant il n'est pas possible d'imposer en 1972 la Radiothérapie seule dans le Tt du K du sein.

CHIMIOTHERAPIE

CHIMIOTHERAPIE DES CANCERS DU SEIN:

Une action commune de tous les produits chimiothérapiques est l'imbibition de la division mitotique. Autrement dit le but de toute chimiothérapie est la destruction du tissu tumoral malin.

Les substances médicamenteuses dites " antimitatiques" agissent toutes sur la reproduction cellulaire. Cette action s'effectue d'abord à l'échelon moléculaire puis par voie de conséquence au niveau cellulaire et tissulaire.

Cette destruction cellulaire et tissulaire n'est que la traduction de l'ensemble des désordres occasionnés par l'activité biochimique de la drogue utilisée.

A - PRINCIPES DE LA CHIMIOTHERAPIE:

Les concepts nouveaux sur la cinétique cellulaire ont éliminé la chimiothérapie empirique. Ces concepts insistent sur deux éléments importants.

1/ - La durée du cycle cellulaire et le coefficient de polifération (Growwth Factor) du cancer à traiter . Ce Growth factor est fonction du nombre de cellules en mitoses dans un moment donné par rapport au nombre total des cellules contenues dans la tumeur. Ce rapport conditionne le temps de doublement qui varie selon de nombreux paramètres liés à l'environnement tumoral.

Jusqu'à ces dernières années n'étaient visibles que la division cellulaire.

Grâce à l'utilisation de précurseurs marquées on a pu étudier la cinétique cellulaire. Dans cette cinétique cellulaire on y distingue plusieurs phases:

.../...

- La phase G1, phase durant laquelle la cellule est dotée de 2 N chromosomes et 2 C quantité d'ADN. La phase G 1 ne synthétise pas d'ADN.

- La phase de synthèse dite S: au cours de cette phase la quantité d'ADN passe de 2C à 4C. La fin de cette phase est marquée par l'apparition d'une quantité d'ADN suffisant pour permettre la division cellulaire.

- La phase G2 dite phase de latence va durer 2 à 3 heures environ.

- La mitose enfin, selon le schéma déjà connu.

Ce cycle n'est pas retrouvé dans tous les cas. Certaines cellules demeurent indéfiniment sans jamais passer par la phase S. Ces cellules qui ne synthétisent pas d'ADN sont dites en phase GO.

2/ -le métabolisme exact de la substance médicamenteuse injectée dans l'organisme qui abrite un cancer. Il est important qu'il soit étudié pour savoir si les cellules cancéreuses seront intéressées et détruites. Mais un certain nombre de facteurs interviennent. La voie d'administration, la posologie, le système, le transport du point d'injection jusqu'à la tumeur, sont importants à connaître.

Durant les dix dernières années de nombreux auteurs se sont intéressés à la cinétique cellulaire et la croissance tumorale. Ces auteurs ont essayé d'étudier les phénomènes déclenchés par les différentes thérapeutiques.

La chimiothérapie en matière de cancer a pour idée maitresse la notion de cycle cellulaire puisque toutes les substances chimiques connues jusqu'alors n'agissent que sur la reproduction à un niveau donné selon la drogue utilisée.

C'est ainsi que les Antimétabolites s'adressent à la phase S essentiellement, G2, G1 exceptionnellement GO pour les alcorylants , M pour les poisons du fuseau.

.../...

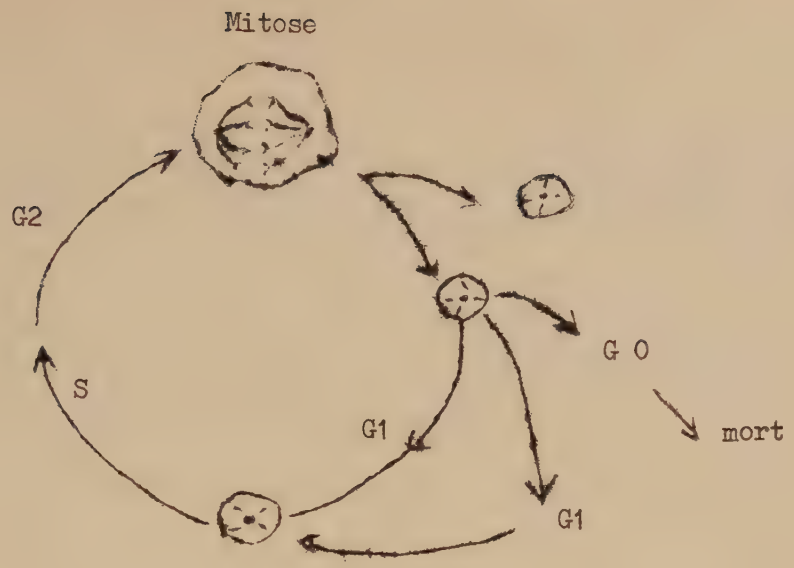


DIAGRAMME D'UN CYCLE CELLULAIRE

" La reproduction d'une cellule animale est une séquence parfaitement ordonnée d'évènements moléculaires nécessitant l'expression d'informations génétiques spécifiques à certains points du cycle".

G.BRULE.

Connaissant la durée du cycle cellulaire (on pense à l'heure actuelle que l'ensemble des tumeurs solides humaines a un cycle, dont le durée ne dépasse pas 4 à 5 jours).

Il est donc possible d'atteindre les cellules cancéreuses au moment où elles sont le plus sensibles; il suffit pour celà de suivre cette période par la ou les substances antimitotiques utilisées.

Mais hélas! dans les cancers il n'y pas uniquement des cellules dans le "cycle". Le tissu tumoral est constitué de 3 compartiments.

.../...

Un compartiment A: fait de cellules cancéreuses en perpétuelle multiplication. L'ensemble de ces cellules est très sensible aux "drogues anticancéreuses" utilisés à bon escient.

Un compartiment B: Ce compartiment est fait d'éléments cellulaires en GO. Ce sont des cellules non prolifératives mais à tout moment peuvent passer en A, et se comporter comme celles du compartiment A.

Les éléments cellulaires du compartiment B ont une chimio-sensibilité variable.

Un compartiment C: Ce sont des cellules chimio résistantes destinées à mourir et sont incapables de se diviser. Elles n'ont aucun intérêt. C'est la prépondérance de l'un de ces compartiments qui va conditionner la croissance tumorale et la réaction à la thérapeutique carcinolytique.

Le développement d'un cancer ne peut être étudié en dehors de l'organisme que réprésente son hôte, car de multiples facteurs participent à l'éclosion de la néoplasie. Il est donc important d'explorer l'état immunitaire, le climat hormonal, l'ensemble des conditions métaboliques.

B - LES DIFFERENTES SUBSTANCES ANTIMITOTIQUES:

Les médicaments anti-cancéreux se répartissent en différents groupes selon leur mécanisme d'action.

I - POISONS PROVOQUANT DES LESIONS DES CHROMOSOMES:

1/ - Les agents alcoylants:

Ces substances possèdent les mêmes effets sur la division cellulaire que les rayons X et ceci lui a valu le nom de "Radiomimétiques".

Ces drogues agissent au niveau de l'ADN et leur action consiste dans l'établissement de ponts stables entre les chaines d'ADN, qui aussi ne peuvent plus se séparer ou induisent des dérivations structurales mutagènes, puis létales ou entrainant des aberrations chromosomiques très importants.

.../...

Deux types sont utilisés dans le cancer du sein:

- les moutardes à l'Azote qui comportent:

  - Le cyclophosphamide (Endoxan) surtout.

- Les Etylène - Imines Thiotepa principalement.

L'Endoxan;

Ce dérivé phosphoramidique est inactif in vitro et se transforme dans l'organisùe en métabolite actif. Il possède une action cytostatique intense concentrée, localisée.

L'endoxan réalise une chimiothérapie élective des tumeurs et de leurs métastases.

Ce produit est utilisé essentiellement par voie intra-veineuse. Les autres voies parentérales peuvent être utilisées notamment, les voies intra-musculaires et locales .

La posologie est variable, et nous verrons les modalités d'utilisation de ce produit dans le chapitre: Réalisation pratique.

L'endoxan est généralement bien toléré; peu toxique, cependant certains accidents et incidents ont été décrits par les auteurs. Les doses fortes peuvent entrainer des nausées, rarement des vomissements et de l'anorexie. Certains anti-émétiques peuvent prévenir ou combattre ces troubles.

La chute des cheveux toujours transitoire apparait souvent. Dans quelques cas un exanthème apparait. Cette apparition doit faire diminuer ou arrêter le traitement.

Le contrôle liématologique doit être strict car c'est un médicament aplasiant néanmoins les leucopénies sont rares et modérées.

.../...

Le Thiotepa:

Ce triéthylène thiophosphoramide fut préparé en 1956 aux Etats-Unis. Il peut s'administrer per os ou par voie intra-musculaire ou intra-veineuse.

Le thiotépa est un anti-mitotique chromosimique .

Dans tous les cas, le traitement doit s'accompagner d'une surveillance clinique et hématologique stricte. C'est une substance toxique pour les leucocytes et les plaquettes sanguines.

La constatation d'une leucopénie à 4000 ou moins ou d'une thrombocytopénie à 150.000 ou moins indique en principe l'arrêt du traitement.

2°/ - Les Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques:

L'application aux antinéoplasiques de la notion d'antagonisme biologique entre molécules de configuration voisine s'est montrée fructueuse dans le domaine des facteurs de croissance. C'est ainsi que des antimétabolites lésant les chromosomes en inhibant la synthèse de leurs acides nucléiques ont été utilisés.

Ces produits se classent de la façon suivante:

a/ - Les antagonistes de l'acide folique: le dérivé le plus important est l'améthopternie (Néthotrexate)*

b/ - Les antogonistes de l'adémine: parmi ce groupe

- l'Imurel
- le méthylglyoxal

mais surtout le Purinéthol utilisé dans les leucémies.

c/ - Les antagonistes de la Thymine:

- le 5 fluoro- Uracile.

Parmi ces inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques, c'est surtout l'améthoptérine qui a été utilisé dans le traitement du cancer du sein en phase avancée.

.../...

L'Améthoptérine (Méthotréxate) puissant antagoniste de l'acide folique, bloque la métylation de l'Uridine en thymide dans la synthèse des bases puriques.

Il en découle un déficit de production endocellulaire de thymidine retentissant sur la replication de l'ADN.

Aux signes d'intolérance de l'améthoptérine communes à ceux de la plupart des antinéoplasiques (hemorragies, plaques de nécrose buccale, troubles digestifs, alopécie, leucopénie) s'ajoutent quelques cas d'hémiplagie, de dépression mentale, enfin plus rarement le danger d'avortement et de malformations foetales si ce produit est administré en début de grossesse.

Les voies d'administration sont variables ainsi que les posologies, cette dernière sera fixée dans le chapitre: réalisation pratique.

3/ - Les antibiotiques antimitotiques:

Les mécanismes d'action de ces substances qui sont encore imparfaitement connus sont assez complexes.

Ces antibiomitotiques sont doués d'activité cytostatique.

Citons parmi ces substances:

- Les Actinomycines: et notamment l'Actinomycine D.
- La mitomycine C
- La Rubidomycine.

C'est surtout la Bléomicyne qui est utilisée dans le traitement du cancer du sein en phase avancée. Elle est produite par une souche de streptomyces verticillus.

La bléomicyne inhibe l'incorporation de thymidine à l'acide désoxyribonucléique des cellules vivantes.

Elle possède une absorption tissulaire bonne et une excrétion urinaire élevée.

Le sulfate de Bléomicyne peut être administré par différentes voies:

- voie intra-veineuse
- voie intra-musculaire
- voie intra-artérielle.

.../...

Cette substance donne lieu à des effets secondaires, notamment de la fièvre, de l'anorexie, chute des cheveux, gonflement et épaississement des orteils, des doigts, du dos de la main, du coup de pied. Il faut surtout retenir les modifications cutanées et des phanères. L'atteinte pulmonaire qui réalise une fibrose irréversible et l'absence de toxicité hématologique.

Son activité est remarquable sur les tumeurs d'origine ectodermique.

II - POISONS FUSORIAUX:

Ce sont des substances qui n'affectent pas la synthèse de l'ADN et leur action se manifeste électivement sur les protéines du fuseau. Ceci a pour conséquences le blocage de la division cellulaire au stade de la métaphase en inhibant la formation du fuseau.

Deux groupes constituent l'ensemble des poisons fusoriaux:

1/ - la colchicine: alcaloïde du colchique

2/ - Les alcaloïdes de Vinca roséa: deux alcaloïdes isolées parmi ceux d'une pervenche se sont révélés être des poisons du fuseau.

- La Vincaleucoblastine : Velbé*

- La leucocristine ou oncovine . C'est surtout ce produit qui est utilisé selon les données récentes sur la cinétique cellulaire comme synchroniseur.

L'Oncovin: possède une action leucopéniante modérée et donne lieu à des effets indésirables.

- neurologiques régressifs:
  - obnibulations
  - Convulsions
  - Areflexie tendineuse et Polynévrites.

- Troubles abdominaux: douleurs

Quelques heures ou quelques jours après l'arrêt du traitement ces effets indésirables disparaissent.

.../...

III - EN MARGE DE CES DIFFERENTS GROUPES: il faut ajouter la Procarbazine (Natulan).

Ce produit a un mécanisme d'action proche de celui des radiations ionisantes. Il s'administre par os ou en perfusion veineuse à raison de 3 à 8 milligrammes par kilogramme et par 24 heures. Il entraine des troubles digestifs et neuropsychiques.

A - REALISATION PRATIQUE:

I - LES CONCEPTS NOUVEAUX SUR LA CINETIQUE CELLULAIRE

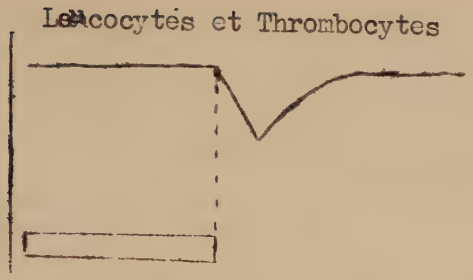
Ont pratiquement bouleversé les différents protocoles chimiothérapiques. Les notions récentes ont conduit aux administrations intermittantes à fortes doses, beaucoup plus efficaces et moins dangereuses.

La drogue administrée va tuer en même temps qu'elle détruit éventuellement une certaine fraction de cellules cancéreuses, un certain nombre de cellules hématopoïetiques saines situées à ce moment dans le cycle, alors que les cellules souches ne sont pas affectées puiqu'elles sont en GO. Cette drogue au bout d'un certain temps va être éliminée et l'ensemble des cellules en GO seront appeléées dans le cycle et assurer la restauration de la cytémie sanguine.

Il est alors formellement dangereux de réadministrer la drogue car l'ensemble des cellules souches seront sensibles.

Une fois la cytémie sanguine rétablie, certaines cellules hématopoïetiques retrouvent ces GO et sont alors inaccessibles aux drogues qui n'agissent que dans le cycle et la cure peut donc être appliquée à ce moment.

.../...

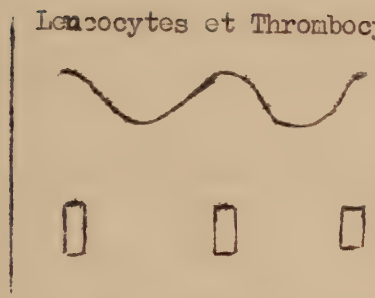


Administration continue

Les deux principaux types d'administration des drogues.

-Continue
- Discontinue

(Schneider 1968)
(G.Mathé 1970).



Administration intermittente.

C'est tenant compte de ces notions que l'emploi de ces drogues doit être dirigé.

Ces combinaisons seront établies et construites sur des notions scientifiques:

- Les différences de sensibilité des diverses tumeurs aux différentes drogues.
- Les différences de sensibilité des cellules selon les phases du cycle cellulaire dans lesquelles, elles peuvent se trouver.
- Les différences concernant les toxicités des composés.

Par ailleurs ce nouveau type de combinaisons est dirigé par la notion de synchronisation des cellules malignes.

.../...

Ces cellules tumorales se trouvent à des stades du cycle très différents les uns des autres.

Une cure d'un produit phase dépendant, peut bloquer dans la phase du cycle à laquelle elle agit celles qu'elle ne tue pas; toutes les cellules bloquées repartent, pour les étapes ultérieures du cycle, en même temps: l'application à ce moment d'un autre produit actif à cette phase, appliqué à forte dose et de façon intermittente, en tue donc une fraction d'autant plus élevée qu' ont été bloqués davantage d'éléments. Les premiers résultats des essais sont encourageants. (G.MATHE).

II - MODALITES D'APPLICATIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE:

L'antimitotique en vue de la synchronisation est la vincristine qui est utilisée à la dose de 1mg/m2 par voie eudoveineuse les premiers et deuxième jours de chaque cycle.

L'agent cycle en G1 ou S dépéndant destiné à détruire les cellules réparties dans le cycle plus ou moins synchronisées.

Plusieurs drogues ont été utilisées.

. Le Méthotrexate à une dose de 15mg/m2 toutes les 6 heures pendant 48 h.
. L'Adriamycine: à raison de 7mg/m2/j pendant 4 jours.
. Le Cyclophosphamide: a été appliqué à la dose de 400mg/j/m2 pendant 4 jours en injection musculaire.

Un intervalle libre est ménagé entre les cycles. Un contrôle hématologique assez strict doit être établi. Ces intervalles entre chaque cycle sont d'une durée variable avec l'association.

.../...

CHIMIOTHERAPIE

(Tableau récapitulatif)

ENS

THIOTEPA:

Voie d'administration: IV, IM, IS.

Dose unitaire moyenne: 10mg

Rythme: tous les 21 jours.

Toxicité: hématologique (++++) - digestive ($\pm$)

CYCLOPHOSPHAMIDE:

V A: IV, IS, IM, orale.

Rythme: quatre jours consécutifs tous les 21 jours.

Dose unitaire moyenne: 400 mg

Toxicité: H (++), C (+), D ($\pm$).

BLEOMYCINE:

V A: IM

Rythme: une injection par semaine

Dose unitaire M une ampoule

Toxicité: H (++) pulmonaire (++).

AMETHOPLERINE:

V A : IV

DUM: 50mg

R: une fois par semaine

Toxicité générale (++)

VINCRISTINE:

VA: IV

DUM: 1mg

R: 1 fois toutes les 3 semaines;

T: H (++).

.../...

METHODES 2 protocoles

Protocole A:

Oncovin +

Endoxan +

Thiotépa.

Protocole B:

Bléomycine +

Endoxan +

Méthotrexate.

APPRECIATION DES RESULTATS:

Selon G.Mathé: Les résultats ont été enregistrés sur les modifications objectives de la tumeur mesurée en centimètres (mesuration des deux diamètres de l'image radiologique des métastases ou des tumeurs palpables) en cas de tumeurs solides.

Ils ont été classés ainsi:

1/ - Régression apparemment complète (la tumeur est devenue imperceptible.)

- soit rémission complète: l'état clinique et hématologique du malade est revenu à la normale pour au moins un mois.
- soit sans rémission complète: l'état demeure anormal malgré la disparition de la tumeur.

2/ - Régression incomplète:

- soit de plus de 50% du volume tumoral avec rémission partielle.
- soit de moins de 50%
  . avec rémission partielle
  . ou sans rémission partielle.

.../...

3/ - En échec total:

Selon CHAUVERGNE (J) et HOERNI (B) proposent l'utilisation d'un code pour l'appréciation des résultats thérapeutiques.

1/ - Appréciation de l'intolérance:

Io : absence de tout signe d'intolérance

I1 : intolérance minime.

I2: signes nets de toxicité mais répondant bien au traitement symptômatique et ne gênant pas la poursuite du traitement.

I3: signes majeurs de toxicité nécessitant l'arrêt du traitement.

I4: Toxicité ayant entrainé le décès.

IX: intolérance inappréciable.

2/ - Appréciation de l'efficacité:

Les critères permettant d'apprécier l'effet d'un traitement peuvent être classés sous trois rubriques:

a)- les signes subjectifs (S)

b)- les signes objectifs (O) concernant l'état général et celui des diverses localisations tumorales en essayant de préciser le degré de l'amélioration éventuelle.

Pour S et pour O; on codera:

0: aggravation

1: etat stationnaire

2: amélioration minime

3: amélioration nette mais $<$ à 50%

4: amélioration $\geq$ à 50% mais incomplète.

5: amélioration complète

X: effet inappréciable.

.../...

c/ La durée de l'amélioration obtenue (D) exprimée en mois.

d/ Les conditions de vie (C.V.) caractérisant la survie obtenue. Cette évaluation se fera selon les critères suivants (inspiré de KARNOFSKY).

A - Capacité d'activité professionnelle:

- normale, sans effort 100%
- normale avec gêne fonctionnelle ou effort modéré 90%
- réduit ou possible (reprise souhaitée) 80%

B - Capacité d'activité physique réduite:

- sans aide (mais travail impossible) 70%
- aide et soins occasionnels 60%
- aide et soins fréquents 50%

C - Incapacité de subvenir aux besoins élémentaires:

- aide et soins permanents 40%
- Etat grave, traitement actif nécessaire 30%
- grabataire mais état réversible 20%
- moribond 10%

La codification sera établie à la fois en fin de traitement et six semaines après, en raison de la fréquence d'un effet retardé.

Pour chaque cas, la classification ne pourra être complétée qu'ultérieurement en retenant d'une part, la meilleure des deux appréciations S, O et d'autre part, en précisant la durée de la rémission éventuelle (D).

Exemple: S1,04; D12

S1: etat subjectif stationnaire.

02: amélioration objective à 50%

D12: rémission de 12 mois.

.../...

A partir de la classification analytique S.O.D. - CV on pourra ensuite regrouper l'ensemble des résultats obtenus avec un traitement donné.

1/ - en ne tenant compte que de l'effet objectif immédiat (O)

a- échec total.....0

b- échec non total.....1 ou 2

c- rémission incomplète.....3 ou 4

d- rémission complète.....5

e- effets inappréciables (à exclure de l'interprétation).

2/ - En tenant compte, en outre de la durée de la rémission éventuelle .

Groupe I: échecs (totaux ou non totaux).

Groupe II: Rémissions (complètes ou incomplètes).

a) durant moins de 1 mois

b/ durant plus de 1 mois avec CV 70%

c/ durant plus de 1 mois avec CV 80%

Pour les sous groupes IIb et IIc, il sera nécessaire de préciser la durée moyenne des rémissions et le nombre de celles qui se maintiennent au moment de l'exploitation des dossiers.

.../...

HORMONOTHERAPIE

Radiations et chirurgie telles sont les armes thérapeutiques susceptibles d'entrainer la guérison d'un cancer du sein. Les thérapeutiques endocriniennes, au second plan sans pour autant être négligeables présentent un intérêt qui apparaît sous deux aspects différents :

1) Le Pronostic s'améliore quand elles sont utilisées associées à la Radio-chirurgie.

2) Devant un stade dépassé du cancer du sein elle devient une thérapeutique palliative très utile soit en prolongeant la vie des malades, soit en améliorant le confort, hélas transitoire mais parfois spectaculaire.

La place des thérapeutiques endocriniennes dans le traitement du cancer du sein est essentiellement variable suivant l'âge et le sexe du sujet considéré, son état physiologique, hormonal et général, le type anatomo-clinique des lésions, le degré d'extension de celles-ci, leur potentiel evolutif.

A) L'Hormonothérapie soustractive

1) L'Ovariectomie :C'est SCHINZINGER en 1886 qui préconisa pour la première fois l'ovariectomie bilatérale en association à la mammectomie.

Depuis le début du siècle, un grand nombre de travaux ont été consacrés à cette castration dite thérapeutique.

Selon BEATSON et ses collaborateurs une femme non ménoposée atteinte d'un cancer du sein en phase avancée doit être castrée ; de ce fait on lui offre une chance sur trois ou quatre de voir regresser ses lésions de façon notable.

L'ovariectomie dans le traitement du cancer du sein a été préconisé sous deux aspects différents :

- à titre palliatif dans les cancers avancés inopérables
- à titre systématique, en complément de la thérapeutique chirurgicale et dans le but d'améliorer le pronostic lointain.

La valeur thérapeutique de la castration n'est plus contestée actuellement. Les résultats des différents auteurs sont variables.

Ces variations reflètent en fait l'inégale application des principes de sélection de malades.

.../

Auteurs		Nbre de malades étudiés	Pourcentage des rémissions obtenus
BOYD	1900	54	35%
THOMSON	1902	80	22%
LETT	1905	99	23%
TREVES et FINKBEINER	1958	143	44%
BLOCK et COLL	1960	26	35%
DAO	1962	84	32%

L'ovariectomie influence favorablement les métastases : Ce sont les localisations osseuses qui sont les plus sensibles (40% des cas) puis les lésions pleuro-pulmonaires et cutanées (25 à 30% des cas); les métastases cérébrales si rarement que certains les considèrent comme des contre indications de la castration.

A côté de ces résultats objectifs la proportion de malades tirant bénéfice de l'intervention varie suivant les statistiques de 20 à 35% des cas.

La castration chirurgicale est préférée à la castration radiothérapique en raison des meilleurs effets à distance de la chirurgie et de la fréquence comme des métastases ovariennes. Néanmoins l'irradiation reste indiquée chez les malades refusant la castration chirurgicale.

2) La surrenalectomie bilatérale

C'est en 1952 que HUGGINS et BERGENSTAL ont préconisé la surrenalectomie bilatérale dans le traitement des cancers avancés du sein. Actuellement l'hormonothérapie substitutive permet cette intervention.
CADE , ATKINS , DARGENT , HUGGINS et DAO , SMITS signalent des succès obtenus par la chirurgie surrenalienne. Les résultats varient suivant les statistiques : améliorations subjectives de 10 à 52%, objectives 7 à 39%.

.../

Cependant cette intervention possède un inconvénrent majeur qui est celui d'assujettir la malade à une hormonothérapie substitutive rigoureuse et ceci de façon définitive.

Cette surrenalectomie bilatérale doit être associée à l'ovariectomie mais selon DARGENT l'ablation des surrenales doit être proposée un certain temps après la castration chirurgicale.

3) L'Hypophysectomie

L'indication de l'Hypophysectomie dans le traitement des cancers avancés du sein à vu sa naissance en 1952 par LUFT et OLIVECRONA (Suède) par M. PERRAULT et collaborateurs en France.

Des résultats non négligeables ont été enregistrés par différents auteurs : les pourcentages d'améliorations varient de 40 à 65% selon PEARSON et RAY, LEBEDEAU HENNEDY, JESSIMAN.

Là aussi l'effet antalgique a prédominé les métastases pleuro-pulmonaires ont été objectivement sensibles.

Après hypophysectomie une hormonothérapie substitutive s'impose. A côté des interventions neuro-chirurgicales réalisant l'ablation de l'hypophyse il existe des techniques visant à détruire l'hypophyse. Elles font appel à l'implantation à ce niveau de substance radio actives (RADON , AU 198 , P 32 et surtout ITTRIUM 90). Ce sont des techniques simples, bien tolérées donnant des résultats identiques à l'exérèse neuro-chirurgicale.

L'Hypophysectomie est indiquée :

- dans les métastases osseuses
- dans les lésions survenant après un intervalle libre supérieur à 6 mois.
- dans les lésions cutanées ulcérées, même étendues, les lésions osseuses paucifocales, les lésions viscérales.
- les lésions préalablement influencées par une hormonothérapie antérieure qu'elle soit médicale ou chirurgicale privatrice.

.../

Deux types de contre indications :

- relatives
  - Les lésions dont l'intervalle libre est court, les lésions lypphangitique accompagnées d'adénopathies et d'oedème du bras.
  - Les lésions survenant en période de ménopause
  - les lésions survenant chez des femmes castrées ou ménopausées dont les examens font ressortir une absence total d'imprégnation oestrogénique.

- formelles
  - Les lésions ostéolytiques de la colonne cervicale et du crâne,
  - Les lésions de lymphangite, pulmonaire, d'ostéolyse diffuse, les localisations cérébrales et hépatiques multiples

B) L'Hormonothérapie additive : (Hormonothérapie médicamenteuse)

1) Les Oestrogènes

Les Oestrogènes sont produits essentiellement par l'ovarie mais également par la cortico-surrenale, leur métabolisme est très connu ainsi que leur action pphysiologique sur le vagin, l'Utérus et les seins.

Leur application dans le traitement du cancer du sein fut introduite par EDWARDS en 1943. Des améliorations paradoxales de cancers du sein obtenues par une oestrogénothérapie furent rapportées par HADDOW, WATKINSON et PATERSON en 1944.

Cet intérêt des oestrogènes par d'autres auteurs comme HUGUENIN, DARGENT PEARSON.

Ces hormones sont réservées exclusivement aux femmes qui ont largement dépassées l'âge de la ménopause, en raison des risques d'aggravation du cancer de la femme jeune soumise aux oestrogènes. In ne semble pas qu'un oestrogène soit supérieur à un autre, on utilise surtout les oestrogènes de synthèse soit l'hexoestrol soit le Diéthylstibestrol.

.../

Les possibilités thérapeutiques de ces hormones à distance de la ménopause ont été situées par le rapport du " Council on Drugs " : 35 à 40% des cancers répondent favorablement à leur administration. Son sensibles notamment les lésions des parties molles, puis les lésions viscérales enfin les métastases osseuses.

Manifestations pigmentaires, nausées, vomissements, troubles dysuriques, métrorragies peuvent apparaître au cours du traitement. La rétention hydrosodée pouvant compliquer un état cardio-vasculaire douteux sera facilement combattue par un régime pauvre en sodium et une surveillance des chiffres tensionnels.

Quoique existent ces risques et inconvénients l'oestrogénothérapie reste une arme médicamenteuse précieuse.

2) Les Progestatifs

La Progestérone secrétée par le corps jaune pendant la seconde moitié du cycle menstruel a une action très nette sur l'utérus surtout. Son action sur le sein se traduit par une hyperplasie des Acini glandulaires.

Cette substance fut opposée aux cancers mammaires tardivement (JONSSON et collaborateurs 1959, GOLDENBERG et HAYES 1959, JOLLES 1962).

Son efficacité se situe entre 20 et 25% des cas.P.JURET a noté neuf rémissions sur 38 malades et ces rémissions interessent surtout les lésions des parties molles. Ce produit très bien toléré n'entraîne que des réactions secondaires insignifiantes.

La Progestérone ou les progestratifs de synthèse ont un effet thérapeutique remarqueblement potentialisé par leur association aux oestrogènes.

3) La Corticothérapie

Les travaux de WILKINS (1950) ont permis d'introduire les corticoïdes dans le traitement du cancer du sein.

LEMON , SEGALOFF , WEST , KOFMAN , RAVEN ont montré que la corticothérapie donnait des émélioratıons subjectives marquées sur les phénomènes douloureux et également des améliorations objectives.

.../

La majorité des auteurs préconisent l'association à la corticothérapie de l'opothérapie thyroïdienne.

4) Les oestrogéno-bloqueurs

Nous ne ferons que rapporter avant d'aborder le chapitre des androgènes utilisés en raison de leur action antagoniste sur l'état oestrogénique, nous ne ferons que mentionner les oestrogéno-bloqueurs de nature non hormonal recemment expérimentés.

- le Tamoxifène (N, N Dimithyl (Diphényl 1,2 Butène et Y1) 4 Phénoxy et 2 Ethylamine) aurait entrainé chez 70% des femmes cancéreuses du sein inopérables une amélioration spectaculaire.

Il a été classé par l'OMS comme produit actif contre le cancer. Il agit par blocage des oestrogènes et constitue un traitement d'appoint dans les cas désespérés ayant résisté à la chirurgie et à la Radiothérapie associés (Dr. WAD Royal Queen Elisabeth Hospital).

Autre anti oestrogène ; la Nafoxidine, primitivement étudiée pour combattre la surcharge en cholestérol, ne constitue pas à proprement parler une chimiothérapie est actuellement expérimenté à Bruxelles dans le cadre de l'Organisation Européenne de recherches sur le traitement du cancer.

5) Les Androgènes

C'est autour de l'année 1940 qu'est née l'idée d'utiliser l'hormone mâle en tant qu'élément " antagoniste " de la folliculine.

LOESER puis ULRICH (1939) ont montré les effets bénéfiques des Androgènes chez les femmes non ménopausées atteintes de cancer du sein.

FARROW , WOODARD , AMELINE , SICARD , GELLHORN , PEARSON etc...ont fait les mêmes constatations lors d'une androgénothérapie. Les Androgènes sont essentiellement produit par le testicule mais également par les cortico-surrénales et l'ovaire.

.../

Le métabolisme est bien connu et cette hormone mâle administrée chez la femme possède de multiples effets : Elle déclenche une atrophie ovarienne et utérine avec aménorrhée.

Le vagin et le clitoris sont sensibles à cette hormone. Au niveau de l'Hypophyse, elle ramène la FSH à des taux normaux si la testostérone est administrée à fortes doses (1 g/mois).

L'administration d'Androgènes empêche l'hypertrophie des surrénales après castration et l'atrophie après une corticothérapie au long cours.

La peau voit à son niveau des modifications qui interessent l'épaisseur la rugosité, les glandes sébacées et sudoripares de la peau. Elle commande la répartition de la pilosité. La voix devient rauque. Chez la femme, à fortes doses on assisté à une atrophie de la glande mammaire. Le système musculaire se developpe sous testostérone. La castration semble déterminer une atrophie des reins. Au niveau de la moelle osseuse, l'action des androgènes semble se traduire par une stimulation.

De très nombreux dérivés androgéniques ont été utilisés en clinique dans le traitement du cancer du sein en phase avancée : ont été étudiés :

- l'Androstène diol
- le phényl propionate de 19 Nortestostérone
- Le 17 éthyl 19 Nortestostérone ou Nilevar *
- La $\Delta 1$ testolactone
- L'oenanthate de 1 méthyl Δ 1 Androsténolone
- La 7β 17α Diméthyltestostérone
- Le 2 α méthyl Dihydrotestostérone

Aux doses thérapeutiques efficaces, la malade accuse rapidement les effets déplaisants de cette hormonothérapie mâle. Nausées, vomissements, manifestations de retention hydrique sont souvent signalés par les malades. Mais ce sont surtout les signes dits de virilisation qui dominent la scène : raucité de la voix, hyperpilosité, rougeur du visage, acné hyperlibido . Par ailleurs il faut veiller à la survenue éventuelle d'oedèmes, surveiller périodiquement la calcémie, l'hypercalcémie secondaire parfois observée pouvant être à l'origine d'accidents rénaux.

Tous ces androgènes n'ont pas une activité égale, et le problème qui se pose est de trouver le dérivé androgénique le plus actif sur le plan carcinologique et dont les effets secondaires soient les plus minimes. Deux d'entr'eux ont fait l'objet de multiples études :

1) La 7β 17α Diméthyltestostérone : calustérone *

GILBERS , GORDAN , ALLAN HALDEN et ROBERT M. WALTER ont traité 22 femmes présentant un cancer du sein très avancé. 64% de ces femmes ont présenté une regression objective. Les effets secondaires indésirables sont ceux d'un androgène faible 17α alcoylé.

Ce composé a une puissante activité antitumorale dans le cacer du sein avancé de la femme. Il est mieux toléré que la plupart des agents antitumoraux chimiothérapeutiques ou stéroïdiques et prendra probablement une place importante dans le traitement de ces malades.

2) La 2α méthyl Dihydrotestostérone : Permastril *

Ce produit est utilisé dans de nombreux pays notamment aux U.S.A. depuis que HUGGINS a montré sa puissante activité inhibitrice sur la croissance des tumeurs mammaires induites chez le rat.

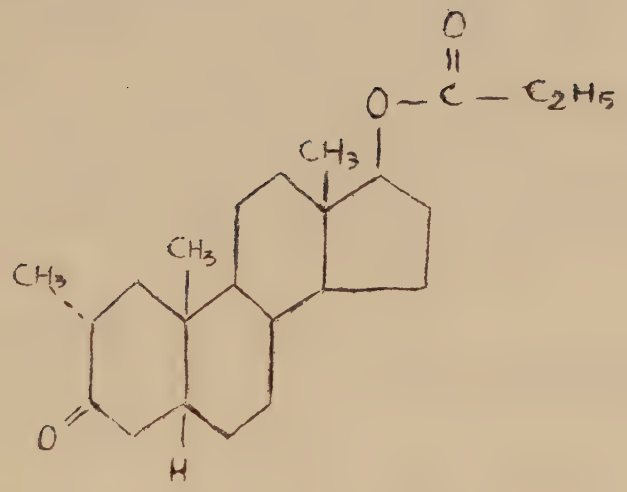
Le Propionate de Drostanolone ou 2α méthyl androstone 17 Bêta 01 - 3 one propionate ; ou encore 2 α méthyl dihydrotestostérone propionate est commercialisé sous le nom de Permastril * (Laboratoires Cassenne).

Présentation :

Le Propionate de Drostanolone se présente sous forme de poudre blanche cristalline, inodore, de goût amer, insoluble dans l'eau, légèrement soluble des les huiles végétales, très soluble dans l'alcool.

.../

CHIMIE :



Pharmacologie

. Effets androgéniques

T. BALEA a apprécié l'activité androgénique expérimentale du Permastril. en étudiant les variations du poids des vésicules séminales et de la prostate ventrale du rat mâle castré. Par rapport au propionate de testostérone, le Permastril s'est révélé moins virilisant.

. Effets antioestrogéniques

Le degré de l'action anti-oestrogénique a été apprécié par l'intensité de la réponse de l'utérus de souris préalablement préparé par le benzoate d'oestradiol, à la sollicitation de 100 mcg/Kg/j d'éthinyl oestradiol administré trois jours consécutifs (T. BALEA). L'action antroestrogénique du propionate de Drostanolone s'est revelée très satisfaisante puisque les doses de 10 mg/kg/j inibaient de 1/3 l'accroissement de l'utérus

. Effets antioestrogéniques au niveau du tissu cancéreux mammaire dans l'espèce humaine.

.../

DESHPANTE a montré que le propionate de Drostanolone inhibe l'utilisation des oestrogènes par le tissu néoplasique mammaire humain. Cet auteur a étudié la captation du 17 Bêté oestradiol marqué par le tissu mammaire normal et néoplasique chez les femmes sur le point de subir une mastectomie.

Une dose unique de 100 mg de Drostanolone propionate, administrée 18 heures avant l'intervention, réduit la fixation des oestrogènes par le tissu mammaire néoplasique de plus de 70% mais n'exerce pas d'effet vis à vis du tissu mammaire normal.

Effet antitumoral

La Drostanolone est douée de propriétés antitumorales très efficaces chez le rat (DORFMAN , ROOK).

Effets vis à vis de la sécrétion de gonadotrophines

La drostanolone inhibérait la sécrétion d'I.C.S.H. (DAVIS et COLL).

Toxicologie

a) Toxicité aigue : chez les rats, la DL 50 par voie intra-péritonéale est supérieure à 5000 mg / kg de poids corporel.

b) Toxicité chronique

Chez le rat des doses quotidiennes atteignant cinq fois la dose thérapeutique ne provoquent, en terme les essais poursuivis durant trois mois, aucune lésion macroscopique ou microscopique des différents organes. (T. BALEA).

Tolérance

La Drostanolone n'entraine que rarement des effets secondaires.

- La virilisation , quand elle se produit (traitement de longue durée) est discrète, portant sur l'abaissement du ton de la voix et une accentuation de la pilosité labiale.

- le bilan phosphocalcique ne subit aucune modification . L'élévation de la calcémie, si elle excède 12 mg pour 100ml doit faire suspendre la médication.

- Il n'entraine aucune lépato-toxicité

- la rétention hydrosodique n'est pas signalée.

.../

- on arrêtera le traitement en cas de rapide aggravation extensible de l'affection durant les premiers mois de la thérapeutique.

Contre-indications :

La drostanolone est contre-indiquée

- chez les enfants de moins de 15 ans
- chez la femme enceinte
- chez l'homme porteur d'anomalies prostatiques

Posologie :

La posologie est de une ampoule à 100 mg, trois fois par semaine, par voie I.M. L'effet thérapeutique est jugé après un à trois mois.

De l'étude des thérapeutiques endocriniennes, il apparait que ni les données théoriques, ni les chiffres statistiques, ni les dosages hormonaux ne sauraient permettre d'établir les règles strictes et précises édictant la place de chaque thérapeutique endocrinienne dans le traitement des différentes formes du cancer du sein.

Certains gestes à éviter et certaines générales visant a diriger la thérapeutique hormonale devront être repensés devant chaque cas en tenant compte de la forme clinique, de l'âge, de l'état physiologique de la malade, de ses antécédents, du contexte psychologique, morale et social.

oooo000ooo

ÉTUDE PERSONNELLE

MATERIEL ET METHODES

Notre étude a porté sur 44 malades hospitalisées ou suivies par le service du 27.7.1970 au 20.7.73.

Nos 44 malades sont des femmes dont l'âge s'étale de 30 à 82 ans et se répartissent de la façon suivante:

TRANCHES D'AGE	NOMBRE DE CAS
- 50 ans	15
50 - 60 ans	17
60 - 70 ans	7
70 - 80 ans	4
80 - 90 ans	1
TOTAL	44

32 malades étaient ménopausées spontanément, 10 malades étaient ovariectomisées (par la chirurgie ou les Agents Physiques) 2 malades étaient encore en période d'activité génitale et la castration a été refusée par les malades.

L'ensemble de nos malades se répartit comme suit:

Malades en activité génitale	Ménopause artificielle		Ménopause spontanée
	Chirurgie	Agents physiques	
2	9	1	32

.../...

13 malades n'ont subi aucune thérapeutique antérieure pour la lésion justifiant l'hospitalisation.

31 malades avaient subi des traitements qui se répartissent comme suit:

- Chirurgie 16
- Radiothérapie et chirurgie 8
- Chimiothérapie 1
- Ovariectomie chirurgicale 9
- Castration radiothérapique 2

Conformément aux principes selon lesquels sont utilisées l'hormonothérapie mâle et la polychimiothérapie, nous avons utilisé le CS 1507 et les substances médicamenteuses carcinolytiques dans les formes métastasées ou récidivées du cancer du sein.

Nos malades se répartissent comme suit:

.../...

LOCALISATIONS	NBRE DE CAS
I - Récidives loco régionales	14
II - Localisations osseuses isolées	3
III - Localisations osseuses et loco-régionales	5
IV - Localisations viscérales isolées	
- pleuro-pulmonaires	2
- hépatiques	1
V - Localisations viscérales et loco-régionales	9
VI- Localisations osseuses et viscérales	6
VII - Symptomatologie fonctionnelle	4
TOTAL.....	44

Au total 44 femmes présentant un cancer du sein disséminé au-delà des ressources du traitement chirurgical ou de la radiothérapie ont été incluses dans notre Etude.

Toutes les malades montraient des signes d'activité des métastases ou des récidives loco-régionales.

Un examen initial a été pratiqué avec mesure de toutes les lésions cutanées et de l'augmentation des ganglions lymphatiques ou du foie. Un examen radiologique du thorax et du squelette a également été pratiqué.

.../...

Par ailleurs un bilan biologique a intéressé les paramètres suivants (Hématocrite numération globulaire, bilan hépatique complet, phosphaturie phosphorémie, calcémie, calciurie, 17 céto stéroïdes, VS, une glycémie, taux de prothrombine.

Compte tenu des axes d'intérêt qui sont:

I - Sur la plan général:

- les recherches etiologiques
- les recherches des facteurs de haut risque
- les efforts de dépistage
- les méthodes thérapeutiques.

II - Pour les stades avancés:

C'est surtout le problème de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie carcinolytique.

Et compte tenu de l'expérience des auteurs qui nous ont précédés, nous avons décidé de centrer notre Etude sur:

- le propionate de drostanolone utilisé seul dans le traitement du Cancer du sein au stade avancé et

- Le propionate de drostanolone, associé à une polychimiothérapie, laquelle a été étudiée selon 2 protocoles thérapeutiques.

A - Le premier protocole est fait:

- VINCRISTINE 1mg/m2 IV/j pendant 2 jours.
- Puis CYCLOPHOSPHAMIDE 400mg/j IV pendant 4 jours
- Puis THIOTEPA 10mg/j pendant 1 jour

.../...

B - Dans le 2ème cas nous avons fait appel à la:

BLEOMYCINE 15mg IM par semaine
CYCLOPHOSPHAMIDE 400mg par semaine
METHOTREXATE 80mg IV par semaine.

Chez 27 malades le propionate de Drostanolone a été utilisé isolément; chez 17 malades il a été associé à une polychimiothérapie:

A - Six d'entre elles ont reçu vincristine Endoxan Thiotépa
B - Les onze autres ont été traitées par Bléomycine Endoxan Méthotrexate.

POSOLOGIE ET DUREE DU TRAITEMENT PAR LE CS 1507

La posologie a été de trois injections par semaine (ampoule de 100mg). La durée minimale du traitement a été de 1 mois, la durée maximum de 29 mois au 20.7.73 mais 13 de nos malades sont encore actuellement sous traitement.

POSOLOGIE ET CONDUITE DU TRAITEMENT PAR LA POLYCHIMIOTHERAPIE:

A - Dans le premier cas et pour les six malades qui ont reçu Vincristine Cyclophosphamide Thiotepa il a été procédé comme suit:

1/ - Dans un premier temps nous avons administré de l'Oncovin à raison de 1mg/m2 en IV/j pendant 2 jours.

2/ - Si le taux des globules blancs le permet la malade reçoit alors 400 mg en IV /j pendant 4 jours D'ENDOXAN.

3/ - Nouveau contrôle hématologique

4/ - Si la cytémie sanguine le permet une injection de THIOTEPA (10mg) pendant 1 jour. Puis .

.../...

5/ - Arrêt de toute chimiothérapie pendant 21 jours avec de nouveau un contrôle hématologique vers le 9ème jour après l'arrêt des drogues carcinolytiques.

6/ - Au bout de 21 jours, nouvelle cure et ainsi de suite.

B - Dans la deuxième situation et pour les onze autres malades, le traitement a été conduit de la manière suivante:

1/ - Si la Cytémie sanguine est normale, la malade reçoit une seule ampoule de Sulfate de Bléomycine par semaine.

2/ - Puis 400 mg d'Endoxan par semaine

3/ Et enfin 80mg de Néthotréxate par semaine.

Cette triple association est répétée toutes les semaines, si les multiples contrôles hématologiques le permettent. Dès qu'il y a une chute des blancs au dessous de 4000 GB/mm3, la Polychimiothérapie est arrêtée jusqu'à la restauration de la Cytémie sanguine.

.../...

OBSERVATIONS DES MALADES TRAITES PAR LE PROPIONATE DE DROSTANOLONE

(27 OBSERVATIONS)

OBSERVATION N°1: ABZ.....Khoula.

Malade âgée de 71 ans, ménopausée depuis environ 20 ans, admise le 22.1.1971 pour tumeur du sein droit, adénopathies homolatérales évoluant depuis 1 an, et douleurs thoraciques importantes. Il y a deux mois, fistulisation sous mammelonnaire avec écoulement hémorragique.

L'état général de la malade est altéré. L'examen clinique révèle: un squirrhe atrophique, avec mamelon rétracté inflammatoire.

A la palpation: masse tumorale occupant toute la région mammaire droite fixée au pectoral et à la peau.

Le bilan radiologique ne décèle aucun processus métastatique pulmonaire et osseux. La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan bilogique est normal: GR. 4.500.000/mm3, GB. 9.900/mm3, Glycémie 1g/l, Urée 0,30g/l, VS. 32/62mm. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 71 ans, ménopausée depuis 20 ans présentant un épithélioma du sein droit classé 73, N1, M0; avec douleurs thoraciques permanentes.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone sans aucun autre traitement associé (dose totale reçue: 3.600mg).

Après trois mois de traitement, on note une régression franche des douleurs avec amélioration de l'état général.

Sur le plan loco-régional, aucun effet n'a pus être observé. La tolérance du produit a été bonne; aucun trouble fonctionnel nouveau n'a été observé; sur le plan hématologique, amélioration de la numération des globules rouges; les tests hépatiques ne sont pas perturbés.

Aucune modification du bilan phosphocalcique n'a été notée.

.../...

CONCLUSION.

Il s'agit d'une malade âgée de 71 ans, ménopausée depuis 20 ans, présentant un épithélioma du sein droit en phase avancée, traitée par le Propionate de Drostanolone pendant trois mois. Amélioration subjective nette: disparition totale des douleurs et état général amélioré.

Sur le plan objectif aucune amélioration loco-régionale.

OBSERVATION N°2 : AFA..... Fatma.

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 3 ans, opérée le 28/7/1970 pour un cancer du sein droit classé T3, N3, M0 mammectomie de propreté type ROYER suivie d'une radiothérapie post-opératoire (3.000r).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a révélé un épithélioma atypique.

La malade est réadmise le 14/6/1971 pour récidive loco-régionale sur cicatrice opératoire avec oedème important du membre supérieur droit, et douleurs vives et permanentes au niveau du creux axillaire droit.

La malade présente un état général très altéré avec anémie marquée, asthénie et anorexie.

A l'examen clinique on retrouve une ulcération importante sur cicatrice opératoire, occupant le quadrant supéro-externe droit.

Le creux axillaire est le siège d'un oedème marqué; il est douloureux et chaud à la palpation.

Le bilan radiologique ne décèle aucun processus métastatique pulmonaire et osseux. La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique montre une anémie marquée: GR.1.600.000 mm3.
Les tests hépatiques ne sont pas perturbés.
Le bilan phosphocalcique est normal.

AU TOTAL: Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 3 ans, en mauvais état général, présentant 1an après l'intervention une récidive loco-régionale avec oedème du membre supérieur droit et douleurs axillaires droites.

La malade a été traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.900mg); Solumedrol 80mg/j; Alphachymotrypsine 1A/IM/j; Terramycine 1g/IV/j, Pyridoscorbine 1A/IM/j.

Au bout de deux mois de traitement, on ne note pas d'effet objectif ni sur la cicatrice opératoire ulcérée, ni sur la tuméfaction du creux axillaire, ni sur l'oedème du membre supérieur droit. Sur le plan subjectif les douleurs restent vives et persistantes. L'état général s'aggrave et décline rapidement. La malade a quitté le service dans un état précaire.

CONCLUSION:

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 3 ans, opérée le 28/7/1970 pour épithélioma du sein droit, présentant une année après une récidive loco-régionale avec oedème du membre supérieur droit et douleurs importantes sans métastases viscérales, pulmonaires ou osseuses.

Traitée par le propionate de Drostanolone pendant deux mois.

Aucun effet objectif ou subjectif n'a été observé.

.../...

OBSERVATION N°3: AGG..... Kharfia

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 1 an, opérée en Juillet 1970 pour épithélioma du sein gauche, admise dans le service le 12/2/71, pour récidive loco-régionale et douleurs thoraciques gauches.

La malade présente un état général altéré; a l'examen clinique, on note une tumeur ulcérée, occupant toute la région mammaire gauche, très hémorragique; une adénopathie axillaire homolatérale de consistance ferme, mobile sur les plans superficiel et profond.

Le bilan radiologique ne révèle pas de processus métastatique osseux ou pulmonaire.

Le bilan biologique montre: GR. 3.400.000, GB.4.900, VS 65/96mm, Urée 0,36g:/l, Glycémie 0,95g/l.

Les tests hépatiques sont normaux: Bilirubine totale 3,5mg/l, Cholestérol total 1,54 g/l; taux de Prothrombine 100%.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 1 an, opérée en Juillet 70, pour épithélioma mammaire gauche, admise 7 mois après pour récidive loco-régionale et douleurs thoraciques gauches.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.800mg). Au bout d'un mois et demi de traitement, on constate une régression des douleurs thoraciques mais sur le plan loco-régional aucune amélioration n'a été notée.

Bonne tolérance clinique et biologique du produit.

CONCLUSION:

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 1 an, opérée pour épithélioma du sein gauche, présentant 7 mois après une récidive loco-régionale sans aucune métastase décelable , avec douleurs thoraciques, traitée par le Propionate de Drostanolone pendant un mois et demi.

.../...

Sur le plan subjectif; amélioration nette: disparition des douleurs.

Sur le plan objectif: aucun effet observé.

OBSERVATION N°4: AG..... Rabia.

Malade âgée de 60 ans, ménopausée depuis 8 ans, hospitalisée le 12/5/67 pour masse tumorale axillaire droite, très dure, mobile sur les plans superficiel et profond, très douloureuse , avec une zone presque fluctuante sur la partie la plus saillante. Les téguments de recouvrement présentent des caractères inflammatoires. L'examen du sein droit est cliniquement normal. La mammographie du sein droit montre cependant une condensation des régions profondes du sein. La ponction de cette masse tumorale axillaire droite montre de très nombreuses cellules malignes à noyaux irréguliers nucléolés à cytoplasme basophile. La malade subit une radiothérapie sur la tumeur étalée sur trois semaines; mais la masse tumorale n'a présenté aucune radio-sensibilité.

Le 31/1/70, la malade subit une mammectomie, la biopsie extemporanée à montré qu'il s'agissait d'un épithélioma mammaire atypique.

Le 15/3/71, une nouvelle intervention chirurgicale est pratiquée pour récidive tumorale au niveau de la cicatrice opératoire antérieure. Depuis aucune manifestation loco-régionale n'est apparue. Le 19/7/71 la malade est admise dans le service avec douleurs axillaires et lombaires droites intenses.

Le bilan clinique est normal: aucune récidive loco-régionale n'est observée.

Le bilan radiologique ne décèle pas de processus métastatique pulmonaire ou osseux.

Le bilan biologique est normal: GR.4.000.000/m3, GB.5300/mm3; Urée 0,50g/l, Glycémie 0,91 G/l, calcémie 83mg/l, calciurie 411mg/l, Phosphatémie 34mg/l.

Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 6mg/l, Cholestérol 2g/l, taux de Prothrombine 100%; SGOT 58 U, SGPT 56 U.

... /...

Au total:

Il s'agit d'une malade âgée de 60 ans, ménopausée depuis 8 ans, opérée en Juin 1970 pour épithélioma mammaire du sein droit, présentant 9 mois après une récidive loco-régionale sur cicatrice opératoire: une nouvelle intervention fut pratiquée; la malade est à nouveau admise 4 mois après pour douleurs axillaires et thoraciques.

La malade a été traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue : 1.100mg).

Au bout de 1 mois de traitement la malade signale une disparition totale des douleurs axillaires et thoraciques droites. La malade est sortante sur sa demande le 11/8/1971 en bon état général sans aucun signe de récidive loco-régionale ou de métastase.

La tolérance du produit a été bonne aucun trouble fonctionnel nouveau n'a été observé.

CONCLUSION:

Malade âgée de 60 ans, ménopausée depuis 8 ans admise pour douleurs thoraciques et axillaires droites, et bilan post-mammectomie. Les bilans clinique et radiologique ne montrent aucune manifestation loco-régionale ou métastatique.

Sur le plan subjectif disparition totale des douleurs, la malade quitte le service dans un excellent état général.

OBSERVATION N°5: AM..... Lakria

Malade âgée de 68 ans, ménopausée depuis environ 17 ans, a été opérée d'un cancer du sein droit en 1969 (HALSTED) suivie d'une radiothérapie post-opératoire.

.../...

Elle est admise dans le service le 9/8/71 pour des douleurs osseuses multiples (ceinture scapulaire et pelvienne, et rachis) évoluant depuis 4 mois, et une dyspnée importante; elle présente de plus des vomissements incoercibles depuis 15 jours avec anorexis totale.

L'état général de la malade est altéré.

A l'examen clinique: on ne note pas de récidive loco-régionale.

A l'examen radiologique on retrouve:

- des métastases osseuses multiples au niveau du bassin, des 4ème et 5ème vertèbres lombaires et du fémur gauche;
- et opacité totale du poumon gauche.

La ponction pleurale ramène un liquide louche citrin (examen cytologique négatif).

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 68 ans, ménopausée depuis 17 ans, opérée en 1966 pour épithélioma du sein droit, revient 5 ans après, présentant des métastases osseuses, un épanchement pleural gauche et des douleurs multiples.

La malade est traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue 1.200mg).

Au bout d'un mois de traitement, les douleurs restent vives. La dyspnée persiste, l'état général s'aggrave de jour en jour, la malade quitte le service dans un état précaire le 23/9/1971.

CONCLUSION:

Malade âgée de 68 ans, ménopausée depuis 17 ans, opérée en 1966 pour cancer du sein droit, traitée par le propionate de Drostanolone pour métastases multiples, épanchement pleural gauche, douleurs et dyspnée.

Aucun effet objectif et subjectif relevé.

.../...

OBSERVATION N°6 : BAB..... Tassadit.

Malade âgée de 65 ans, ménopausée depuis 15 ans, hospitalisée dans le service pour épithélioma du sein gauche.

A examen clinique on note une masse tumorale palpable au niveau du quadrant supéro-externe du sein gauche, douloureuses, adhérentes au plan profond et superficiel avec rétraction du mammelon. Il n'existe pas d'adénopathie homo ou controlatérale.

L'état général de la malade est assez altéré.

La radiographie pulmonaire du 28/7/71 montre au niveau du poumon gauche une opacité de la base gauche métastatique; on ne décèle pas de métastase osseuse (bassin, rachis, os longs, crâne).

La scintigraphie hépatique est normale.

Bilan biologique: GR 4.000.000mm3, GB 16.100 mm3, Urée 0,70g/l, Glycémie 0,99g/l, VS.122/127 mm, Calcémie 93 mg/l, Calciurie 125mg/l, Phosphatémie 25mg/l, Phosphaturie 1,75g/l, Bilirubine 5,45mg/l, Cholestérol 1,47g/l, SGOT: 65U, SGPT:28U.

Au total:

Il s'agit d'une malade âgée de 65 ans, ménopausée depuis 15 ans, présentant un épithélioma du sein gauche avec métastase pulmonaire, traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçuz: 3.600mg). Au bout de trois mois de traitement les douleurs disparaissent, la radiographie du 4/9/71 montre une disparition de l'ombre suspecte métastatique. Amélioration notable de l'état général.

Sur le plan loco-régional, aucune amélioration n'est constatée .

CONCLUSION:

Malade âgée de 65 ans, ménopausée depuis 15 ans, présentant un cancer du sein gauche (T3, N0, M0) avec métastase pulmonaire et douleurs thoraciques, traitée par le propionate de Drostanolone seul (dose totale reçue 3.600mg).

.../...

Sur le plan objectif, disparition de la métastase pulmonaire.

Sur le plan subjectif disparition des douleurs.

Sur le plan loco-régional aucune amélioration.

OBSERVATION N°7: BA..... Aldjia

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis un an, admise dans le service le 27.2.71 pour récidive loco-régionale sur cicatrice opératoire, douleurs et oedème du membre supérieur droit.

La malade a été opérée en 1969 pour épithélioma du sein droit.

L'état général de la malade est altéré.

A l'examen clinique on note une tumeur bourgeonnante surinfectée, occupant toute la région mammaire droite s'étendant sur la partie interne du creux axillaire droit; un oedème important du membre supérieur droit, une adénopathie axillaire gauche de la taille d'une noix mobile de consistance ferme non douloureuse.

Le bilan radiologique ne révèle pas de métastase osseuse, et pulmonaire.La scintigraphie montre un foie augmenté de volume avec une encoche à la partie inférieure compatible avec l'implantation d'une masse tumorale.

Le bilan biologique montre: GR.2.100.000/mm3, GB. 8.700/mm3, Urée 0,50g/l, Glycémie 0,96g/l, VS.146/158mm, protides totaux: 72,8 g/l.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis un an, opérée en 1969 pour épithélioma du sein droit, admise pour récidive loco-régionale et métastase hépatique.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2.100mg).

Au bout d'un mois et demi de traitement, aucune amélioration loco-régionale n'est apparue.

.../...

L'état général de la malade s'altère encore plus.

Apparition d'une hépatonégalie importante avec ictère. La malade quitte le service dans un état grave.

CONCLUSION:

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis un an environ, opérée en 1969 pour épithélioma du sein droit, traitée 2 ans après par le Propionate de Drostanolone pour récidive loco-régionale et métastase hépatique, pendant un mois et demi.

Aucun effet subjectif et objectif n'a été noté.

OBSERVATION : N°8: BAF..... Mamma

Malade âgée de 35 ans, non ménopausée, admise dans le service pour un cancer du sein gauche en phase avancée.

A l'examen clinique on note une tumeur bourgeonnante occupant toute la région mammaire gauche, saignant au moindre contact avec adénopathie axillaire homolatérale mobile sur les plans profond et superficiel. L'examen radiologique pulmonaire montre une image en "lâcher de ballons". Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases osseuses.

Le bilan biologique montre: GR.3.300.000mm3, GB.13.400mm3, Urée 0,35g/l, Glycémie 1,30g/l, VS 124/134mm. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 2mg, Cholestérol total: 1,80g/l, taux de Prothrombine 100%, Immunoélectrophorèse: forte augmentation de l'haptoglobine, de l'IgA et de l'IgM.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 35 ans, en période d'activité génitale, présentant un épithélioma du sein gauche avec métastase pulmonaire et douleurs loco-régionales.

.../...

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2.600mg). Au bout de deux mois de traitement aucune manifestation objective loco-régionale et métastatique n'a été notée.

CONCLUSION:

Malade âgée de 35 ans, non ménopausée, traitée par le Propionate de Drostanolone pendant deux mois pour épithélioma du sein gauche avec métastase pulmonaire et douleurs loco-régionales.

Aucun effet n'a été observé sur le plan objectif et subjectif.

OBSERVATION N°9: BEK..... Zenouja.

Malade âgée de 57 ans; ménopausée depuis 9 ans, opérée en Avril 1971, pour épithélioma du sein droit , est admise dans le service le 21.6.71 pour douleurs diffuses au niveau du thorax et du membre supérieur droit. Malade en bon état général. A l'examen clinique on ne constate pas de récidive loco-régionale.

Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.
La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique montre: GR.4.200.000/mm3, GB 4.800/mm3, Urée 0,55g/l, Glycémie 0,78g/l, VS.29/57mm. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine 12,5mg/l, Cholestérol total: 1,10g/l, taux de Prothrombine: 100%.

La calcémie est normale: 100mg/l, calciurie: 135mg/l, Phosphatémie 37mg/l, Phosphaturie: 522mg/l.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 9 ans, opérée en Avril 1971, qui revient deux mois après pour douleurs diffuses loco-régionales.

.../...

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 3.900mg). Au bout de trois mois de traitement, les douleurs rétrocèdent totalement. L'état loco-régional est excellent.

La malade est sortante sur sa demande le 31.9.1971.

CONCLUSION:

Malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 9 ans, opérée pour épithélioma du sein droit en Avril 1971, présentant deux mois après des douleurs loco-régionales, traitée pendant trois mois par le Propionate de Drostanolone.

Amélioration subjective nette.
Excellent état général et loco-régional.
La tolérance clinique et biologique a été bonne.

OBSERVATION N° 10: BEK..... Kheira.

Malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 5 ans, admise dans le service le 11.12.70 pour douleurs thoraciques, scapulaires et axillaires bilatérales.

La malade a subi une intervention chirurgicale en 1968 (HALSTED).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montre un carcinome atypique de type polyadénoïde.

L'état général de la malade est conservé.

L'examen clinique ne révèle aucune récidive loco-régionale.

L'examen radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.

La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique effectué le 7.8.70 avant tout traitement est le suivant: GR.3.600.000mm3, GB 9.200 mm3, Urée 0,35g/l, Glycémie 1,15g/l ,VS.35/68mm.

.../...

Calcémie 100mg/l, Calciurie 73mg/l, les tests hépatiques ne sont pas perturbés: bilirubine 7mg/l, Cholestérol total: 1,9g/l, taux de Prothrombine:100%, l'immunoélectrophorèse montre 2 modifications notables: accroissement de l'Haptoglobine et de l'IgA.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 5 ans, opérée en 1968 pour cancer du sein gauche (anapath - carcinome atypique) admise le 11.12.70 pour douleurs thoraciques, scapulaires, axillaires, bilatérales.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue 3.900mg).

Au bout de 3 mois de traitement on note une disparition totale des douleurs axillaires, scapulaires et basithoraciques.

La malade présentait un état général excellent.

Aucun effet secondaire virilisant n'a été observé au cours du traitement.

La tolérance clinique et biologique a été bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 5 ans, opérée en 1968 pour cancer du sein gauche, sans récidive loco-régionale.

Elle a été traitée 3 ans après par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 3.900mg) pour douleurs vives axillaires, scapulaires et basithoraciques.

Sur le plan subjectif, disparition totale des douleurs.

Etat général excellent. Aucun effet secondaire n'a été observé.

.../...

OBSERVATION N° 11: BEN..... Zohra.

Malade âgée de 48 ans, opérée le 18.3.1971 (HALSTED) pour cancer du sein gauche classé T2, N2, M0 (épithélioma mammaire indifférencié).

Elle subit le 27.7.71 une ovariectomie, admise le 20.7.71 dans le service pour douleurs scapulo-humérales droites avec impotence du membre supérieur droit.

L'état général de la malade est conservé.

A l'examen clinique, on ne note pas de récidive loco-régionale.

La radiographie de l'épaule du 19.8.71 montre un aspect vermoulu de l'acromion.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 48 ans, non ménopausée, opérée d'un cancer du sein gauche, ovariectomisée, présentant 4 mois plus tard des douleurs scapulo-humérales et métastases osseuses.

Traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4.400mg). Au bout de 3 mois de traitement, disparition des douleurs.

Effet net sur l'impotence fonctionnelle et sur la métastase osseuse.

Une radiographie de l'épaule pratiquée régulièrement montre une recalcification progressive avec aspect sensiblement normal 2 mois et demi après le traitement.

La tolérance du produit clinique et biologique a été bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 48 ans, non ménopausée, opérée d'un cancer du sein gauche, ovariectomisée, présentant 4 mois plus tard des douleurs scapulo-humérales et métastases osseuses.

Traitée pendant 3 mois par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4.400mg).

.../...

Sur le plan objectif, amélioration nette: disparition de la métastase osseuse.

Sur le plan subjectif: disparition des douleurs et de l'impotence fonctionnelle.

OBSERVATION N° 12: BERG..... Messaouda.

Malade âgée de 49 ans, ménopausée depuis environ 2 ans, opérée le 22.12.69 pour un cancer du sein droit classé T2, N1, MO (l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, montre un épithélioma de type trabéculaire).

Admise le 19.2.1971 pour des douleurs thoraciques droites et une dyspnée importante.

L'état général de la malade est conservé.

L'examen clinique ne montre pas de récidive loco-régionale.

La radiographie pulmonaire montrait une opacité étendue à tout le poumon droit et trois opacités parenchymateuses à gauche de la taille d'une noix.

Le bilan biologique: GR.4.000.000mm3, GB.6.200mm3, Urée 0,29g/l, Glycémie 0,84g/l VS.138/142mm, les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 2mg/l, Cholestérol total: 1,55 g/l, Taux de Prothrombine: 85%.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 49 ans, ménopausée depuis 2 ans environ, opérée en 1969 d'un épithélioma du sein droit, admise dans le service 13 mois après pour métastases pulmonaires avec douleurs thoraciques.

Elle a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue 1.300mg).

Au bout de 3 mois de traitement aucun effet subjectif et objectif n'est noté.

La malade quitte le service à la demande de la famille le 19.3.71.

.../...

CONCLUSION:

Malade âgée de 49 ans, ménopausée depuis 2 ans environ, opérée en 1969 pour cancer du sein droit, traitée pour épanchement pleural droit et métastases pulmonaires gauches par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue:1.300mg).

Aucun effet objectif et subjectif n'est noté.

OBSERVATION N° 13: BEL..... Fatma.

Malade âgée de 65 ans, ménopausée depuis 15 ans, opérée pour épithélioma du sein droit en 1970.

Admise dans le service en Février 1971 pour céphalées, douleurs scapulaires, et douleurs au niveau des arcs antérieurs des 9ème et 10ème côtes.

L'état général de la malade est altéré.

L'examen clinique ne décèle aucune récidive loco-régionale. Le bilan radiologique décèle des métastases osseuses multiples (crâne, rachis, omoplates, bassin, côtes); une fracture pathologique de la clavicule droite sans déplacements, des métastases pulmonaires en "lâcher de ballons".

Le bilan biologique montre: GR.3.400.000mm3, GB.4.400mm3, Urée 0,27g/l, Glycémie 1,32 g/l, VS 103/133mm. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 2mg/l, Cholestérol total: 1,5g/l, taux de Prothrombine: 100%.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 65 ans, ménopausée depuis 15 ans, opérée en 1970 pour épithélioma du sein droit, présentant 1 an après l'intervention des métastases osseuses multiples, douloureuses et des métastases pulmonaires.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue 2.500mg).

Au bout de 2 mois de traitement, aucun effet objectif sur les métastases n'est constaté.

.../...

Sur le plan subjectif les douleurs costales et scapulaires restent inchangées. En Mai 1971, apparition d'une hépatomégalie douloureuse avec ictère. L'état de la malade s'aggrave de jour en jour.

La malade quitte le service dans un état précaire.

CONCLUSION;

Malade âgée de 65 ans, ménopausée depuis 15 ans, opérée en 1970, pour un cancer du sein droit, traitée un an après par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2.500mg) pour métastases multiples osseuses, douloureuses et pulmonaires.

Pas d'effet objectif et subjectif noté au cours du traitement.

L'état général de la malade s'est aggravé malgré le traitement.

OBSERVATION N° 14: BER..... Fatma

Malade âgée de 46 ans, opérée le 16.3.66 pour épithélioma du sein droit (mammectomie + curage axillaire monobloc); admise dans le service pour douleurs au niveau de la hanche droite.

La malade a subi une castration par radiothérapie trois mois après la mammectomie.

A l'examen clinique on ne note pas de récidive loco-régionale.

L'examen radiologique de la hanche effectué le 18.3.71 montre au niveau du col du fémur et du grand trochanter deux foyers ostéolytiques métastatiques.

Le bilan biologique est normal: GR.4.200.000 mm3, GB.7.200 mm3, VS13/25 mm, Urée 0,36 g/l, Glycémie 1g/l. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 6mg/l, Cholestérol total: 1g/l, Taux de Prothrombine: 100%.

.../...

Au total: Il s'agit d'une malade de 46 ans, ayant subi une mammectomie droite suivie d'une castration radiothérapique, est admise 5 ans après pour métastases douloureuses au niveau du col du fémur et impotence fonctionnelle.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.900mg). Au bout d'un mois de traitement, disparition totale des douleurs de la hanche. La malade est sortante le 30.4.71, en très bon état général, avec le même traitement: Propionate de Drostanolone (100mg trois fois par semaine).

La malade est réadmise dans le service le 15.5.71 pour douleurs au niveau de la hanche et impotence fonctionnelle. L'examen radiologique de la hanche montre le 25.5.71 au niveau du col du fémur droit une image métastatique avec fracture pathologique.

Par ailleurs, on ne note pas de métastases pulmonaires et osseuses.

La malade continue le même traitement (Propionate de Drostanolone seul, dose totale reçue au cours de cette seconde hospitalisation: 1.300mg). On note une amélioration objective nette.

L'examen radiologique effectué le 29.6.71 montre au niveau du col du fémur droit une fracture pathologique et une récalcification de la tête fémorale.

Sur le plan subjectif , disparition totale de la douleur, l'impotence fonctionnelle a disparu; la malade peut se tenir debout et se déplacer sans ses béquilles. L'état général est excellent.

CONCLUSION:

Malade âgée de 46 ans, opérée en 1966 pour épithélioma du sein droit, traitée 5 ans après par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue:10.300mg) pendant 13 mois: disparition nette des signes subjectifs et de l'impotence fonctionnelle.

Sur le plan objectif, amélioration nette: disparition de la métastase osseuse au niveau du col du fémur droit.

Aucun effet secondaire de virilisation n'a été observé.

Bonne tolérance clinique et biologique du produit.

.../...

OBSERVATION N° 15: BOUMAR..... Kheira

Malade âgée de 51 ans, ménopausée depuis 3 ans, admise pour la 1ère fois le 27.2.70 pour cancer du sein droit au stade T4, N1, MO. La malade avait été traitée avant son entrée dans le service par radiothérapie qui s'est avérée inefficace. A l'examen clinique la malade présentait alors une vaste ulcération de 10 cm de diamètre occupant le quadrant supéro-interne du sein droit, hémorragique, non adhérente au plan profond, adhérente au plan superficiel.

On ne notait aucune adénopathie. L'examen radiologique ne décelait pas de métastases osseuses et pulmonaires. La malade a reçu un traitement associant Chimiothérapie-Hormonothérapie (Thio-Tépa: dose totale reçue 900mg, Norluten: dose totale reçue 2.820mg) pendant deux mois et demi.

On a pu noter une légère amélioration loco-régionale et une amélioration subjective nette.

Nouvelle hospitalisation le 2.6.71 pour douleurs scapulaires et thoraciques diffuses. Al'examen clinique, elle présentait une ulcération de 9 cm de diamètre entourée d'un bourrelet péri-ulcéreux à base très indurée. La fixation est incomplète au grand pectoral. Autour de la tumeur principale on trouve des nodules de perméation au nombre d'une dizaine. On ne retrouve pas d'adénopathie. On ne note pas de signes d'évolutivité (PeV 0). Le reste de l'examen clinique est normal.

Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases pulmonaires et osseuses.

Le bilan biologique montre: GR.4.200.000/mm3, GB.7.800/mm3, Urée 0,45g/l, Glycémie 1,2g/l, VS 60/75mm; les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 4,28mg/l, Cholestérol total: 1,78g/l, Taux de Prothrombine: 100%.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 51 ans, ménopausée depuis 3 ans, présentant un cancer du sein droit, classé T4, N1, MO. Traitée dans un premier temps par radiothérapie qui s'est avérée inefficace, puis par une association chimiothérapie-Hormonothérapie (Norluten) pendant deux mois et demi, on a noté alors une amélioration subjective nette et une légère amélioration loco-régionale.

.../...

Puis une année après, la malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5.900mg). Au bout de 4 mois de traitement, on note une disparition totale des douleurs thoraciques et scapulaires. Réduction considérable de l'ulcération et disparition des nodules de perméation.

La malade présente un bon état général.

Aucun effet secondaire n'a été observé pendant la durée du traitement.

La tolérance clinique et biologique du produit a été bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 51 ans, ménopausée depuis 3 ans, traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5.900 mg) pour cancer du sein droit.

Sur le plan objectif, amélioration loco-régionale nette.

Sur le plan subjectif disparition totale des douleurs et des nodules de perméation.

OBSERVATION N° 16: CHE..... Safia

Malade âgée de 44 ans, opérée en 1971 pour cancer du sein gauche (mammectomie suivie d'une ovariectomie bilatérale) admise dans le service le 15.10.72 pour douleurs loco-régionales et thoraciques.

A l'examen clinique on ne note aucune récidive loco-régionale; pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie.

Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.

Le bilan biologique est normal: GR. 4.500.000 mm3, GB.5.600 mm3, Urée 0,35g/l, Glycémie 1,4g/l; les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Biliturine totale: 6mg/l, Cholestérol total: 1,72g/l, taux de Prothrombine: 100%.

.../...

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 44 ans, ayant subi une mammectomie gauche en Mars 1971 suivie d'une ovariectomie bilatérale, présentant 7 mois après des douleurs loco-régionales et thoraciques.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.900mg) . Au bout de un mois et demi de traitement, amélioration nette sur le plan subjectif; disparition totale des douleurs.

La malade présente un très bon état général.

CONCLUSION:

Malade âgée de 44 ans, ayant subi une mammectomie gauche en Mars 1971, suivie d'une ovariectomie, traitée 6 mois après par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.900 mg).

Sur le plan subjectif, on note une amélioration nette.

Bonne tolérance clinique et biologique du produit.

OBSERVATION N° 17: BER..... Dehbia.

Malade âgée de 46 ans, admise du 18.3.63 au 21.3.63 pour tumeur du sein gauche cliniquement maligne. Refus catégorique de la malade de se faire opérer.

Revue en Mars 1966, elle présentait un énorme cancer du sein gauche en pleine poussée lymphangitique. Opérée le 25.3.66 (opération de HALSTED) forcément incomplète étant donné l'envahissement total du creux axillaire) Pièce opératoire:

1°- macroscopiquement: volumineuse, tumeur mammaire, ulcérée en surface, très infiltrante en profondeur.

2°- Microscopiquement: adénocarcinome avec envahissement lymphatique et ganglionnaire.

.../...

Elle est revue le 12.7.66, un mois après l'intervention: très important bloc d'adénopathies sus-claviculaire gauche fixée , tendant à envahir la chaîne jugulaire et persistance d'une petite ulcération au niveau de l'aisselle qui semble bien être une récidive.

Une biopsie sur l'ulcération montre "l'absence de signes de malignité infiltrat inflammatoire aigu". Une ovariectomie est pratiquée le 13.9.66. Vue le 25.11.66 à titre externe à la consultation, on note un excellent état général, radiographie pulmonaire normale.

Réadmise le 11.4.68: persistance des adénopathies sus-claviculaires gauches, dures, fixées. Douleurs lombaires permanentes.

Radiographie pulmonaire: opacité de la base pulmonaire droite. La ponction pleurale ramène 1.000 ml de liquide séro-fibrineux (90% de lyymphocytes, absence de germe, en particulier de BK, à l'examen direct et en culture) .

La radiographie du rachis montre une destruction osseuse au niveau de la deuxième vertèbre lombaire.

La malade est admise dans le service du 27.4. au 2.7.68.

Le 8.5.68, mise en route de rayons dirigés exclusivement sur le foyer métastatique. Le 22.5.68, troisième semaine de radiothérapie. Effet antalgique certain.

Le 5.6.68, cinquième semaine de radiothérapie. Disparition des douleurs rachidiennes.

Le 17.6.68 fin de la radiothérapie. Dose totale distribuée 2.700 r.

Très net effet antalgique. Réadmise le 26.7.70 pour douleurs de l'hémithorax gauche et douleurs rachidiennes. La radiographie pulmonaire montre un volumineux épanchement de la base droite. La scintigraphie pulmonaire: lobe gauche normal, le lobe droit est réduit à un moignon central.

.../...

La radiographie du rachis montre une destruction osseuse au niveau de L 2. Le bilan biologique montre: GR.4.100.000/mm3, GB.11.200/mm3, Urée 0,35g/l, Glycémie 1,10g/l, VS 118/120 mm.

Les tests hépatiques ne sont pas perturbés; Bilirubine totale 14,8 mg/l, Cholestérol total: 1,55g/l, taux de Prothrombine: 100%

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 6.400mg). Au bout de 6 mois de traitement, on note une disparition totale des douleurs au niveau du rachis, un début d'ossification de la deuxième vertèbre lombaire. Aucun effet sur l'épanchement pleural.

CONCLUSION:

Malade âgée de 46 ans, ayant subi une mammectomie en Mars 1966, suivie d'une ovariectomie, traitée 4 ans après par le Propionate de Drsotanolone pour métastases osseuses et pulmonaires.

Effet objectif net sur la métastase osseuse.

Aucun effet objectif sur l'épanchement pleural.

Effet subjectif net et amélioration de l'état général.

La tolérance clinique et biologique du produit a été bonne.

OBSERVATION N° 18: GOU..... Kheira

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 2 ans, admise dans le service le 28.6.71 pour cancer du sein droit.

Le début de la maladie remonte à un an environ, marqué par l'apparition d'une plaque érythémateuse sous mammelonnaire médiane, saignant facilement au contact.

.../...

Cette plaque a augmenté rapidement de volume pour emprisonner tout le sein droit. La malade présente des douleurs importantes scapulaires et du membre supérieur droit.

A l'examen clinique: énorme masse en choux-fleur occupant tous les quadrants du sein droit, remontant jusqu'au creux axillaire saignant au moindre contact; adénopathie axillaire droite dure fixée au plan superficiel et au plan profond.

Le bilan radiologique ne montre pas de métastases pulmonaires décelables au niveau du crâne, dans la région frontale, existence de foyers ostéolytiques métastatiques. La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique est normal: GR.3.300.000 mm3, GB.9.200mm3, Urée 0,35g/l, Glycémie 0,88 g/l, VS 132/144mm, Calcémie 109 mg/l, Phosphatémie 170mg/l, les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale 6,2mg/l, Taux de Prothrombine: 100%.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 2 ans, présentant un cancer du sein droit avec adénopathie axillaire droite et métastases osseuses.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5.600 mg). Au bout de trois mois de traitement, disparition des douleurs scapulaires.

Aucun effet sur l'ulcération du sein droit. Sur le plan objectif aucune amélioration des métastases.

La tolérance clinique et biologique du produit est bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 2 ans, présentant un cancer du sein droit classé T4, N1, M0, traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5.600mg) pendant six mois.

Sur le plan subjectif disparition des douleurs loco-régionales.

Sur le plan objectif aucun effet observé.

.../...

OBSERVATION N° 19: KER..... Zohra

Malade âgée de 59 ans, ménopausée depuis 12 ans environ, admise pour cancer du sein gauche T4, N2, MO, inopérable.

La malade présente un squirrhe du sein gauche avec adénopathie axillaire et douleurs vives au niveau de la tumeur, irradiant vers le membre supérieur gauche.

L'état général de la malade est conservé.

Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.

Le bilan biologique est normal: GR.4.500.000 mm3; GB.6.000 mm3, Urée: 0,30g/l, Glycémie: 1,02 g/l, VS.60/71 mm. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Biliburine totale: 4mg/l, Cholestérol total: 1,2g/l, Prothrombine: 100%, Calcémie: 86Mg/l.

Bilan hormonal: Oestrogènes: avant traitement 1,25, après traitement 1,80; 17 cétostéroïdes avant traitement 3,2, après traitement 7,6, Frottis vaginaux de type atrophique.

La malade est traitée par le Propionate de Drsotanolone (dose totale reçue: 1.900 mg).

Sur le plan subjectif disparition nette des douleurs.

Sur le plan loco-régional aucune amélioration. La malade est sortante sur sa demande le 9.3.71.

CONCLUSION:

Malade âgée de 59 ans, présentant un cancer du sein gauche classé T4, N2, MO. Traitée pendant un mois par le Propionate de Drsotanolone .

Sur le plan subjectif disparition nette des douleurs.

Sur le plan loco-régional aucun résultat positif notable.

.../...

OBSERVATION N° 20: KHOU..... Halima

Malade âgée de 67 ans, ménopausée depuis 15 ans, admise dans le service le 3.8.71 pour cancer du sein droit avec adénopathie axillaire drcite. La masse tumorale est située au niveau du quandrant supéro-externe, elle est ulcérée, irrégulière, fixée aux plans profond et superficiel.

L'adénopathie axillaire est ulcérée, saignant facilement au contact.

Le bilan radiologique montre au niveau du crâne la présence de calcification cérébrale; pas de métastases osseuses et pulmonaires décelables. La scintigraphie hépatique montre un foie " petit et hyperfixant en majeure partie, ceci est compatible avec l'infiltration maligne".

Le bilan biologique est normal: GR. 4.100.000 mm3, GB.10.800mm3, Urée: 0,60g/l, Glycémie 0,94g/l, taux de Prothrombine: 100%, Phosphaturie 0,957g/l, Calciurie 270mg/l, Calcémie 76mg/l, Phosphatémie 29mg/l, VS 35/61 mm.

Bilan hormonal: Oestrogènes: avant traitement 2,1, après traitement 2,1; 17 cétostéroïdes avant traitement 2,7, après traitement 8,1, frottis vaginaux de type atrophique.

La malade est traitée par le Propionate de Drsotanolone (dose totale reçue 2.000 mg).

Au bout de deux mois de traitement, aucune amélioration loco-régionale notable.

Sur le plan subjectif disparition des douleurs.

Bonne tolérance du produit clinique et biologique.

CONCLUSION:

Malade âgée de 67 ans, ménopausée depuis 15 ans, traitée pour cancer du sein droit avec métastases hépatiques par le Propionate de Drostanolone pendant deux mois.

.../...

Sur le plan subjectif disparition des douleurs.

Sur le plan loco-régional aucune amélioration.

Sur le plan objectif: stabilisation des lésions.

OBSERVATION N° 21: LOUI..... Messaouda.

Malade âgée de 29 ans, non ménopausée, adressée dans le service le 12.8.71 pour cancer du sein droit inopérable avec mopyadénopathies axillaires homolatérales et sus-claviculaires fixées et oedème du membre supérieur droit.

La malade après un accouchement aurait subi dans le service de chirurgie du C.P.M.C une ovariectomie bilatérale le 3.8.71.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montre " les prélèvements examinés, ont intéressé des ovaires en période d'activité génitale sans signes de malignité".

Malade en mauvais état général.

L'examen radiologique ne révèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.

La scintigraphie hépatique montre un foie augmenté de volume.

Le bilan biologique montre: GR.3.600.000mm3, GB.6.700mm3, Glycémie 0,85g/l, Urée 0,35g/l, Taux de Prothrombine: 100%, VS 143/147mm, Cholestérol total: 1,76mg/l, Bilirubine totale 4,2mg/l, Calciurie 170mg/l.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4.600 mg).

Au bout de 3 mois de traitement on ne note pas d'amélioration loco-régionale, cependant l'état général de la malade est bon, le confort excellent.

Bonne tolérance du produit clinique et biologique.

Amélioration de la numération des GR (4.200.000 mm3 après traitement).

.../...

CONCLUSION:

Malade âgée de 29 ans, admise le 12.8.71 pour cancer du sein droit inopérable avec polyadénopathie axillaire homolatérale et sus-claviculaire et oedème du membre supérieur droit.

Ovariectomie effectuée le 3.8.71, traitée par le Propionate de Drostanolone pendant 3 mois.

Sur le plan subjectif régression des douleurs.

Sur le plan loco-régional aucune amélioration.

Amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° 22: MEC.... Mebarka

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 4 ans, opérée le 16.10.69 (HALSTED et curage ganglionnaire) pour un cancer du sein droit, classé (T2, N+,M0) suivie d'une radiothérapie post-opératoire (11 000 r sur 3 champs) admise dans le service de médecine le 10.8.70 pour douleurs scapulaires postérieures droites et rachidiennes diffuses. Anatopah: épithélioma peu différencié de type squirrheux avec adénopathies métastatiques.

La radiographie pulmonaire du 4.9.69 montre des opacités diffuses de taille variable au niveau des 2 plages pulmonaires. Par ailleurs, le bilan radiologique montre au niveau des deux fémurs, du bassin, du crâne, du rachis et des 11è et 12è côtes à droite des métastases multiples.

Le bilan biologique est normal: GR.4.100.000mm3, GB 10.800/mm3, Glycémie 0,94g/l, Urée 0,60g/l, VS 35/61, taux de prothrombine 100%, Calcémie 76mg/l, calciurie 270mg/l, Phosphatémie 29mg/l, Phosphaturie 0,957 g/l.

.../...

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.400mg) du 18.8. au 14.10.70.

Sur le plan objectif on ne note pas d'amélioration sur les métastases pulmonaires et osseuses, mais sur le plan subjectif rétrocession importante des douleurs et état général assez bien amélioré.

La malade est sortante sur sa demande le 17.10.70.

CONCLUSION:

Malade âgée de 50 ans, ménopausée depuis 4 ans, opérée pour un cancer du sein droit (T2, N+, M0), ayant subi une radiothérapie post-opératoire (11.000r) traitée par le Propionate de Drostanolone 1 an après (dose totale reçue: 1 .400mg) pour douleurs scapulaires et rachidiennes diffuses avec métastases pulmonaires et osseuses.

Sur le plan objectif, aucune amélioration notable.
Sur le plan subjectif rétrocession des douleurs.

OBSERVATION N° 23: MOK..... Houria.

Malade âgée de 70 ans, ménopausée depuis 20 ans, adressée dans le service le 16.5.71 pour récidive loco-régionale sur cicatrice opératoire du sein droit avec douleurs thoraciques diffuses.

La malade a été opérée le 25.3.70 (mammectomie simple).

Examen anatomopathologique: adénocarcinome.

L'état général de la malade est altéré.

.../...

A l'examen clinique on note une tuméfaction siègeant au niveau du sein droit occupant les quadrants externes à prédominance supérieure, à cheval sur la cicatrice opératoire; la masse tumorale est dure, douloureuse, fixée; adénopathie axillaire droite très dure, indolore, mobile, roulant sous les doigts.

Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.
La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique est normal: GR.3.560.000mm3, GB.6.000mm3, Urée 0,45g/l, Glycémie 1,01 g/l; les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Biliburine totale: 11,40mg/l, Cholestérol total: 1,20, Taux de Prothrombine: 100%.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5.500mg). Au bout de 4 mois de traitement on constate une rétrocession totale des douleurs avec régression importante de la tumeur mammaire; disparition de l'adénopathie axillaire droite; l'état général de la malade est satisfaisant.

CONCLUSION:

Malade âgée de 70 ans, ménopausée depuis 20 ans, opérée le 20.3.70 pour cancer du sein droit, admise le 26.5.71 pour récidive loco-régionale sur cicatrice opératoire, avec adénopathie-axillaire droite et douleurs thoraciques diffuses.

Traitée par le Propionate de Drostanolone seul pendant 4 mois (dose totale reçue: 5.500mg).

Très nette régression de la tumeur avec disparition de l'adénopathie.

La malade présente un état général excellent. Aucun effet secondaire n'a été observé.

OBSERVATION N° 24: CUK.... Tassadit

Malade âgée de 61 ans, ménopausée depuis 17 ans, opérée pour cancer du sein droit classé T3, N2, M0 (mammectomie + curage axillaire).

.../...

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montre un épithélioma dentritique; le ganglion est le siège d'une hyperplasie réticulaire sans métastases admise dans le service le 19.10.71 pour douleurs du membre supérieur droit.

L'examen clinique ne montre pas de récidive loco-régionale, le bilan radiologique montre des opacités multiples au niveau des deux poumons, au niveau du crâne foyer ostéolytique dans la région frontale gauche: métastases pulmonaires et crâniennes.

Le bilan biologique est normal: GR.4.200.000 mm3, GB.7.000mm3, Urée 0,50g/l Glycémie 1,10g/l, VS 66/104mm. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Bilirubine totale: 8,5mg/l, Cholestérol total : 1,76 g/l, Taux de Prothrombine: 100%.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.800mg).

Sur le plan subjectif disparition totale des douleurs.

Sur le plan objectif pas d'amélioration.

CONCLUSION:

Malade âgée de 61 ans, ménopausée depuis 17 ans; opérée pour cancer du sein droit, (T3,N2,M0) traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.800mg) pendant un mois et demi, pour métastases osseuses, crâniennes et pulmonaires.

Amélioration subjective très nette: disparition des douleurs.

Sur le plan objectif aucun effet constaté.

OBSERVATION N° 25: RAM....Chahla.

Malade âgée de 35 ans, non ménopausée, admise pour cancer du sein droit inopérable. La malade a subi une ovariectomie le 26.4.71 suivie d'une radiothérapie intensive.

.../...

Au cours de l'intervention chirurgicale, il a été découvert des métastases hépatiques. La malade présente un état général conservé.

A l'examen clinique on note une tumeur du sein gauche de 5 cm de diamètre environ occupant le quadrant supéro-externe fixée aux plans superficiel et profond.

On ne note pas d'adénopathies; Hépathomégalie modérée sans ictère et sans ascite.

L'examen radiologique ne décèle pas de métastases pulmonaires et osseuses.

La scintigraphie montre un foie "augmenté de volume et très mal imprégné". Cette image est typique d'un foie métastatique mais peut être compatible avec une micro-infiltration d'origine néoplasique.

Le bilan biologique est normal: GR.3.600.000mm3, GB.5.400mm3, Urée 0,25g/l, Glycémie 1,04 g/l, VS 27/54mm; les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Biliburine totale: 3,5mg/l, Cholestérol total: 1,52mg/l, Taux de Prothrombine: 100%.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.800mg). Au bout de un mois et demi de traitement aucune amélioration loco-régionale n'est apparue.

Sur le plan subjectif, stabilisation.

La tolérance clinique et biologique du produit a été bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 35 ans, présentant un cancer du sein gauche classé T4,N3, M0 - PeV 3; ayant subi une ovariectomie bilatérale avec radiothérapie, traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.800mg); pendant un mois et demi.

Aucune amélioration loco-régionale.

Sur le plan subjectif et objectif stabilisation;

.../...

OBSERVATION N° 26: RAM.... Saida.

Malade âgée de 31 ans, opérée le 7.1.71 pour un cancer du sein gauche classé T1, N0, M0. Une radiothérapie post-opératoire a été pratiquée. (champ susclaviculaire 4.500r; champ thoracique 5.000r, champ axillaire 4.000r).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a révélé un épithélioma le 8.10.71. La malade subit une ovariectomie bilatérale au cours de laquelle il fut observé des métastases hépatiques.

A son entrée, la malade présentait un bon état général. A l'examen clinique la cicatrice opératoire est propre, pas d'adénopathie décelable, pas d'hépathomégalie.

L'examen radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.

La scintigraphie hépatique du 17.11.71, montre une " zone suspecte à la partie externe du bord inférieur qui peut correspondre à l'implantation d'une masse tumorale, mais une compression d'origine extra-hépatique ne peut être éliminée".

Le bilan biologique est normal: GR.4.600.000mm3, GB.5.800mm3, Urée0,37g/l, Glycémie 0,97g/l; les tests hépatiques sont normaux: Biluburine totale 2mg/l, Cholestérol total: 1,5 g/l, taux de Prothrombine: 100%, Calcémie: 97mg/l.

La malade est traitée par le Propionate de Drsotanolone (dose totale reçue: 1.100mg).

Au bout de un mois de traitement on note une amélioration subjective nette.

Sur le plan objectif, aucun résultat positif n'est observé.

L'état général de la malade est bon.

Bonne tolérance clinique et biologique du produit.

.../...

CONCLUSION:

Malade âgée de 31 ans, ayant subi une mammectomie en Janvier 1971, suivie d'une ovariectomie, traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue 1.100mg).

Bon état général, stabilisation des lésions. Malade toujours en traitement

OBSERVATION N° 27: TOUA....Nouara.

Malade âgée de 46 ans, opérée le 12.2.70 pour épithélioma du sein droit.

L'examen de la pièce opératoire montre un adénocarcinome.

La malade a été ovariectomisée un mois après l'intervention.

Elle a été suivie régulièrement en consultation externe pour bilans clinique, radiologique et biologique.

Le 1.10.71, on a pu noter à l'examen clinique une dypsnée importante et des troubles digestifs à type de vomissements et de gène épigastrique.

Le téléthorax montre des images d'adénopathies médiastinales, et un épanchement pleural gauche.

A son admission dans le service, la malade présente un état général conservé.

A l'examen clinique on ne note pas de récidive loco-régionale.

L'examen de l'appareil pulmonaire révèle une matité franche de la base pulmonaire gauche.

La radiographie pulmonaire montre un épanchement pleural gauche, des petites opacités arrondies au niveau de la chaine sus-claviculaire gauche.

La radiographie du bassin, rachis, os longs, crâne , ne décèlent pas de métastases.

.../...

La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique est normal: GR.4.500.000mm3, GB 9.400mm3, VS 90/103mm Urée 0,30mg/l, Glycémie 1,18g/l, les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Biluburine totale: 12mg/l, Cholestérol total: 1g/l, taux de Prothrombine: 100%.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.200mg).

Au bout d'un mois de traitement, amélioration notable des troubles fonctionnels; disparition des douleurs et amélioration de l'état général.

Sur le plan objectif aucun effet n'a été constaté, sur l'épanchement pleural, et les métastases pulmonaires.

CONCLUSION:

Malade âgée de 46 ans, avant subi une mammectomie suivie d'une ovariectomie bilatérale, revient dans le service une année après pour épanchement pleural et métastases pulmonaires.

Elle est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.200mg) pendant un mois.

Amélioration subjective nette.

Aucune amélioration objective n'est notée.

La malade étant toujours en traitement.

OBSERVATIONS DES MALADES TRAITEES PAR LE PROPIONATE DE DROSTANOLONE ASSOCIE A UNE POLYCHIMIOTHERAPIE CARCINOLYTIQUE

(17 OBSERVATIONS)

OBSERVATION N° 1: BEK.... Zerrouga:

Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 10 ans, opérée en Avril 1971, pour épithélioma du sein droit, déjà admise dans le service le 21.6.71 pour douleurs diffuses au niveau du thorax et du membre supérieur droit.

La malade en bon état général est admise une 2è fois dans le service le 20.12.72 pour récidive loco-régionale. L'examen clinique révèle l'existence d'une masse tumorale de 10cm de diamètre très vascularisée, fixée par rapport aux deux plans.

Donc avec des adénopathies axillaires droites homolatérales; le bilan radiologique du 22.12.72 montre seulement une opacité non homogène mal limitée de taille d'une orange au niveau de la partie moyenne du poumon droit.

La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique montre: GR.4.600.000/mm3 , GB 7.400/mm3, Urée 0,35g/l Glycémie 0,96g/l, VS 24/69.

Les tests hépatiques ne sont pas perturbés: Cholestérol 2,20g/l, Bilibu-rine: 10,66 mg/l.

La calcémie est normale: 92mg/l, Phosphorémie 30mg/l, la calciurie 218,4 mg/24h, phosphatémie: 0,784g/24h.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 58 ans ménopausée depuis 10 ans, opérée en Avril 1971 qui revient 15 mois après avoir quitté le service pour récidive loco-régionale.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 6.200mg) associé à une Polychimiothérapie faite.

.../...

Bléomycine une injection IM/semaine
Endoxan 400mg IV/semaine
Méthotrexate 80mg IV/semaine.

Au bout de 4 mois de traitement, la récidive loco-régionale a complètement disparue ainsi que l'opacité pulmonaire que confirme la radiographie pulmonaire de face faite en fin de traitement.

La malade est sortie sur sa demande le 15 Mai 1973.

CONCLUSION:

Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 10 ans, opérée pour epithélioma du sein droit en Avril 1971, présentant 21 mois après une récidive loco-régionale avec métastase pulmonaire. Traitée pendant 4 mois par le Propionate de Drostanolone et de polychimiothérapie faite de Bléomycine, Endoxan, Méthotrexate.

Amélioration subjective très nette.
Excellent état général et loco-régional.

Fonte de la métastase pulmonaire.

La tolérance clinique et biologique a été bonne, en dehors d'un effet virilisant: raucité de la voix et pilosité labiale.

OBSERVATION N° 2: BIR..... Zineb

Malade âgée de 71 ans, ménopausée depuis 12 ans, opérée du sein gauche en Mai 1972 pour cancer. Admise dans le service le 16.4.1973 pour récidive loco-régionale et "gros bras"gauche. La malade a subi 1 mois de radiothérapie; l'état général de la malade est bien conservé.

.../...

A l'examen clinique on note une petite masse de 3 cm de diamètre non ulcérée au niveau de la cicatrice opératoire douloureux. Ces douleurs sont très importantes, permanentes.

Cette masse s'accompagne de ganglions axillaires de 2cm de diamètre durs fixés par rapport aux deux plans.

On note un oedème important du membre supérieur gauche. La malade signale des douleurs au niveau du coude gauche.

Le bilan radiologique ne révèle pas de métastase osseuse.et pulmonaire.
La scintigraphie hépatique montre un foie d'aspect normal.

Le bilan biologique montre: GR.3500.000/mm3, GB.4700/mm3, urée 0,30g/l, Glycémie 0,90 g/l, protides totaux: 72,80g/l, le bilan hépatique est normal, VS: 40/78.

Le bilan phosphocalcique: calcémie: 92mg/l, phosphorémie 31mg/l,calciurie 112,8 mg/24h, phosphatémie: 1;056g/24h, 17 céto: 1,24mg/24h.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 71 ans, ménopausée depuis 12 ans, opérée d'un cancer du sein gauche, puis radiothérapie pendant un mois et admise dans le service le 16.4.73. pour récidive loco-régionale et "gros bras gauche".

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 3.800mg) et Polychimiothérapie.

- Bléomycine 1A/IM/semaine- dose totale reçue: 75mg
- Endoxan 400mg/IV/semaine : 2.000 mg
- Méthotréxate 80mg/IV/semaine: 400mg.

Au bout de 3 mois de traitement, très bonne amélioration sur le plan loco-régional, mais les douleurs ont diminué au niveau du thorax, alors que les douleurs au niveau du membre supérieur gauche persistent.

.../...

Sur le plan objectif bonne amélioration.

Sur le plan subjectif: l'état général est excellent, mais les douleurs persistent.

CONCLUSION:

Malade âgée de 71 ans, ménopausée depuis 12 ans, opérée d'un cancer du sein, puis radiothérapie. Traitée pendant 3 mois par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 3.800mg) et polychimiothérapie (Endoxan, Bléomycine, Méthotréxate).

Amélioration subjective. Diminution de la masse avec fonte ganglionnaire, stabilisation de l'oedème du membre supérieur droit.

La tolérance du produit a été bonne, mais raucité de la voix. Par ailleurs la malade signale une alopécie très marquée, des vomissements et des nausées au début du traitement, une stomatite est apparue au début uniquement.

OBSERVATION N° 3: BOU..... Tassadit;

Malade âgée de 38 ans, non ménopausée, opérée pour un cancer du sein droit en Avril 1971, radiothérapie pendant 1 mois, admise dans le service pour récidive loco-régionale le 30.5.73.

La maladr se plaint de douleurs thoraciques permanentes, ainsi que des céphalées. Elle signale par ailleurs, l'installation progressive d'un oedème au niveau du membre supérieur, d'où la malade a refusé l'ovariectomie chirurgicale.

L'examen clinique ne montre aucune masse au niveau de la cicatrice opératoire, mais la palpation des aires ganglionnaires révèle l'existence d'adénopathies susclaviculaires Jugulo carotidiennes droites. Ce sont des ganglions durs fixés par rapport aux deux plans.

L'état général est bien conservé.

.../...

Le bilan biologique ne montre aucune métastase osseuse et pulmonaire.

La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique : GR. 3.500.000/mm3, GB.4500/mm3, Glycémie 1,00g/l urée 0,25g/l, les tests hépatiques sont normaux, le taux de prothrombine 100%.

Le bilan phospho-calcique: calcémie: 92mg/l, Phosphorémie: 31mg/l, calciurie 231mg/24h, Phosphatémie 0,803 mg/24h, 17 céto: 9mg/24h.

Au total:

Malade âgée de 38 ans, non ménopausée, opérée d'un cancer du sein, ayant subi une radiothérapie pendant un mois, admise pour récidive loco-régionale avec oedème du membre supérieur droit.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2200 mg) et polychimiothérapie.

Bléomycine 15mg/semaine	-	dose totale reçue:	45mg
Endoxan 4oomg/semaine		" "	1200mg
Méthotrexate 80mg/semaine		" "	240 mg.

La malade a été traitée pendant un mois et demi et les douleurs se sont améliorées, mais persistent. Les ganglions sus claviculaires persistent et ne semblent pas avoir augmenté de volume.

CONCLUSION:

Malade âgée de 38 ans, non ménopausée, castrée par radiothérapie, traitée par Propionate de Drostanolone, dose totale reçue 2200 mg et polychimiothérapie (bléomycine, endoxan, méthotréxate) pour épithélioma du sein droit.

.../...

Sur le plan objectif aucune amélioration mais stabilisation
Sur le plan subjectif diminution des douleurs.

La bléomycine a entrainé chez cette malade de la fièvre et des frissons après chaque injection. La chimiothérapie a vu l'apparition d'une alopécie peu marquée avec quelques épisodes diarrhéiques très courts.

La raucité de la voix peu marquée semble inquiéter la malade.

OBSERVATION N° 4: BOUM.... Kheira.

Malade âgée de 53 ans, ménopausée depuis 5 ans, admise pour la 1ère fois le 27.2.70 pour cancer du sein droit au stade T4, N1, M0.

La malade ayant été traitée avant son entrée dans le service, par radiothérapie qui s'est avérée inefficace. A l'examen clinique, la malade présentait alors une vaste ulcération de 10cm de diamètre; hémorragie occupant le quadrant supéro-interne du sein droit non adhérente au plan profond, adhérente au plan superficiel.

On ne notait aucune adénopathie. L'examen radiologique ne montrait aucune métastase. La malade a reçu un traitement associant chimiothérapie-Hormonothérapie, thio-tépa: dose totale reçue: 900mg, Norluten: dose totale reçue: 2820mg, pendant 2 mois et demi.

On a pu noter une légère amélioration loco-régionale et une amélioration subjective nette.

Nouvelle hospitalisation, le 2.6.71 pour douleurs scapulaires et thoraciques diffuses. La tumeur possède alors les mêmes caractères.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Le bilan radiologique ne décèle aucune métastase.

.../...

Le bilan biologique ne montre aucune anomalie.

La malade est traitée alors par le Propionate de Drostanolone, dose totale reçue: 5900mg. Au bout de 4 mois de traitement, amélioration sur le plan subjectif et réduction considérable de l'ulcération et disparition des nodules de perméation. La malade présente alors; un bon état général.

Nouvelle hospitalisation, le 6.10.72 pour altération de l'état général avec une tumeur ulcérée hémorragique. La malade signale alors des douleurs très intenses au niveau de son sein ulcéré saignant au moindre contact.

La palpation des aires ganglionnaires montre l'existence d'une adénopathie axillaire gauche, dure, bosselée de 2cm de diamètre.

Un nouveau bilan radiologique ne montre aucune métastase osseuse ni pulmonaire.

Le bilan biologique: GR.4.300.000/mm3, GB.4.700/mm3, VS.63/105, Urée 0, 25g/l, Glycémie: 0,90 g/l, les tests hépatiques sont normaux.

Le bilan phosphocalcique est normal.

Au total: Malade âgée de 53 ans, ménopausée depuis 5 ans, présentant un cancer du sein droit, traitée dans un premier temps par radiothérapie qui s'est avérée inefficace puis par une association chimiothérapie-hormonothérapie (norluten) pendant deux mois et demi. Puis pendant un an par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5900mg).

La malade est mise alors sous:

- Propionate de Drostanolone: dose totale reçue: 7.000mg.
- Chimiothérapie

Bléomycine: dose totale reçue: 270mg
- Endoxan: " " : 7200mg
- Méthotrexate: " " : 1440mg
-Cortancyl: 70mg/j
- Terramycine: 1g/j.

.../...

Au bout de 8 mois de traitement, les lésions loco-régionales sont stationnaires. Aucune amélioration, tant sur le plan subjectif qu'objectif. Les douleurs persistent.

Par ailleurs, au bout du 7è mois de la dernière hospitalisation, on note l'apparition d'une tumeur du sein gauche.

L'état général décline et la malade est actuellement dans un état grave. Elle a perdu la presque totalité de ses cheveux.

EN CONCLUSION:

Malade âgée de 53 ans, ménopausée depuis 5 ans, présentant un cancer du sein droit, traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 12.900mg) et chimiothérapie (Bléomycine, Endoxan, Méthotrexate), sur les deux plans, objectif et subjectif: aucune amélioration. Aggravation puisque cancer des 2 seins.

L'alopécie est très importante. La tolérance du Propionate a été assez bonne mais signalons une discrète pilosité labiale supérieure

OBSERVATION N° 5: CHE.... Merien.

Malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 7 ans, opérée il y a 9 ans environ pour tumeur du sein droit, est admise pour récidive locale le 17.10.72.

Le début de la récidive remonte à 4 ans environ, marque par l'apparition d'une masse tumorale polylobée très volumineuse, plus de 20cm de diamètre, douloureuse, spontanée et à la palpation. Les téguments sus jacents, dont érythémateux avec une circulation veineuse superficielle très foncée. Cette masse limite les mouvements de l'épaule droite. La malade signale des paresthésies à type de fourmillements au niveau du dermatome du cubital.

.../...

L'exploration des aires ganglionnaires reste muette.

La cyto-ponction précise la nature de cette néoplasie: il s'agit d'un carcinome mucoïde.

Le bilan radiologique ne montre aucune lésion en faveur d'une métastase.
La scintigraphie hépatique est normale
Le bilan biologique: GR.3900.000/mm3, GB.6100/mm3, Urée: 0,30g/l, Glycémie: 1,13g/l, Biliburine: 4,66mg/l, taux de Prothrombine: 100%, les tests hépatiques sont normaux. Le bilan phosphocalcique, Calcémie 90mg/l, Calciurie: 95,4 mg/24h, la phosphaturie: 0, 201g/24h, La phosphorémie est basse 21mg/l.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 7 ans, opérée déjà pour tumeur du sein droit et hospitalisée pour une récidive loco-régionale d'un carcinome mucoïde.

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 3.700mg et polychimiothérapie, Bléomycine, Endoxan, Méthotrexate) Solumédrol 40mg/j, Terramycine 1g/j.

Ce traitement est poursuivi pendant 3 mois. Au bout de deux mois on note une légère diminution de la taille de la masse tumorale.

Une amélioration de l'état général ainsi que l'apparition d'une raucité de la voix avec pilosité labial supérieur.

Le 17.12.72, la malade devient dyspnéique, des douleurs osseuses apparaissent au niveau du bassin qui l'empêchent de se lever et la confine au lit.

Le 20.12.73, la tumeur s'ulcère progressivement. L'état général décline et une parésie du membre supérieur droit apparait. Ce déficit ira en s'accentuant alors qu'apparaissent des douleurs atroces du membre supérieur droit.

La malade quitte le service dans un état très grave.

.../...

CONCLUSION:

Malade âgée de 57 ans, opérée d'un carcinome mucoïde, est admise pour récidive loco-régionale. Le malade est mise au Propionate de Drostanolone et Polychimiothérapie (Blémomycine, Endoxan, Méthotrexate).

Sur le plan objectif, aucune amélioration.

OBSERVATION N° 6: CHI.... Djoher.

Malade âgée de 46 ans, ménopausée depuis 2 ans, opérée pour tumeur du sein gauche, il y a 6 mois, admise pour récidive loco-régionale.

Deux mois après l'intervention, une petite masse est apparue au niveau de l'hémithorax droit. Masse fixée par rapport au plan profond de 3cm de diamètre.

3 semaine après, cette masse s'ulcère; sont apparues en même temps des douleurs intéressant l'hémithorax droit et l'épaule gauche.

L'examen clinique confirme l'existence d'une adénopathie axillaire gauche fixée par rapport au plan profond et superficiel. Le bilan radiologique ne décèle aucune métastase. La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique est normal: GR.4.000.000/mm3, GB.9400/mm3, Urée; 0,45g/l, Glycémie 0,88g/lVS.13/30, Calcémie:100mg/l, Phosphorémie: 29mg/l, Calciurie 122mg, Phosphaturie 1.248g/l, 17 Céto:6;8mg/24h, taux de Prothrombine: 95%.

Le bilan hépatique est normal.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 46 ans, ménopausée depuis 2 ans, présentant un cancer du sein gauche avec adénopathie axillaire gauche.

.../...

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4100mg) et Polychimiothérapie faite:

- Bléomycine 1A/IM/semaine (dose totale reçue: 75mg)
- Endoxan 400mg/semaine (dose totale reçue: 2000mg)
- Méthotrexate 80mg IV/semaine (dose totale reçue: 400mg).
- Solumédrol: 40mg/j
- Terramycine: 1g/j.

Au bout de 2 mois de traitement, la tumeur s'est cicatrisée, les ganglions ont fondu et la masse tumorale persiste toujours. Les douleurs ont complètement disparu. L'état général s'est nettement amélioré. La malade est sortie sur sa demande le 20 Mars 1973 après un contrôle hématologique.

CONCLUSION:

Malade âgée de 46 ans, ménopausée depuis 2 ans, présentait un cancer du sein gauche. Traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4100mg et Polychimiothérapie , Bléomycine, Endoxan, Méthotrexate).

Sur le plan objectif, aucune amélioration.
Sur le plan subjectif, disparition des douleurs loco-régionales.

La tolérance du Propionate a été bonne, bien qu'une discrète raucité de la voix nous soit signalée.

La chute des cheveux est restée modérée mais il a été constaté chez cette malade une réaction thermique après bléomycine.

.../...

OBSERVATION N° 7: DJE... Yaouina:

Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 4 ans, hospitalisée dans le service pour tumeur du sein gauche.

L'examen clinique montre qu'il s'agit d'une masse tumorale de 8cm de diamètre, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond.

La palpation des aires ganglionnaires objective l'existence:

1/ - d'une adénopathie axillaire gauche de 2,3cm Ø

2/ - d'une adénopathie sus claviculaire petite, dure, de même aspect.

3/ - d'une adénopathie axillaire droite unique de 1cm de Ø dure, mobile.

Les téguments périphériques présentent des signes inflammatoires et l'on note l'absence de modules de perméation.

Une semaine après l'hospitalisation, la tumeur se fissure et s'ulcère et laisse sourdre un liquide hémorragique et purulent. L'état général est bien conservé.

Le cyto-diagnostic montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome, le bilan radiologique montre l'existence d'opacités rondes, disséminées au niveau des 2 plages pleuro-pulmonaires au nombre de 5 (cinq) de diamètre allant de 1 à 3cm.

La scintigraphie hépatique est normale?. Le bilan biologique est normal: calcémie: 96mg/l, Phosphorémie: 29mg/l, calciurie: 45,5 mg/24h, Phosphaturie: 0,509g/24h; 17 céto: 3,51mg/24h.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 4 ans, présentant un Epithélioma du sein gauche et des métastases pleuro pulmonaires.

Au bout de 4 mois et demi de traitement par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4800mg) et une Polychimiothérapie faite:

.../...

- de vincristine: 2mg/j pendant 2j.
- Endoxan: 400mg/j pendant 4 j
- Thiotépa 1A/j pendant 1j.

Ceci toutes les 3 semaines. Penicilline Colimycine, une injection IM/j, on observe une cicatrisation de l'ulcération néoplasique obtenue en 3 semaines avec régression de moitié de la masse tumorale au bout de 4 mois.

Par contre, les opacités rondes pulmonaires n'ont pas disparues, mais semblent être stabilisées.

L'état général est très bien conservé, mais sont apparues une raucité de la voix avec un certain degré d'hirsutisme de la face.

CONCLUSION:

Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 4 ans, présentant un cancer du sein gauche avec métastases pleuro-pulmonaires.

Traitée pendant 4 mois et demi par le Propionate de Drostanolone(dose totale reçue: 4800mg).

Sur le plan objectif: amélioration loco-régionale nette, mais stabilisation des métastases pleuro-pulmonaires.

Sur le plan subjectif, état général excellent; pas de douleurs.

OBSERVATION N° 8: DJO ..... Fatma.

Malade âgée de 82 ans, ménopausée depuis 32 ans, admise dans le service pour une énorme masse tumorale bourgeonnante du sein gauche, le 2 Novembre 1972.

.../...

Le début remonte à un an, marqué par l'apparition d'un module au niveau du quadrant supéro-interne qui va augmenter jusqu'à atteindre 10cm de diamètre avec fistulisation et ulcération.

Les téguments du reste de la glande mammaire sont le siège de signes inflammatoires.

La palpation des aires ganglionnaires montre l'existence d'adénopathies axillaires gauche et droite et sus claviculaires gauche.

Ces adénopathies se répartissent en paquets dures, mobiles. Par la suite des douleurs sont apparues au niveau du thorax ainsi que des céphalées.

La cyto-ponction faite montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome. La scintigraphie hépatique est dans la limite de la normale.

Le bilan radiologique montre:

- l'existence de métastases au niveau du crâne, il s'agit d'une lacune au niveau de l'os frontal gauche de la taille d'une olive.

- Par ailleurs, pas de métastase.

Le bilan biologique: GR.4.500.000/mm3, GB.6100/mm3, Urée: 0,30g/l, Glycémie: 1,04g/l, VS.85/115, les tests hépatiques sont normaux: Calcémie: 86mg/l, Calciurie: 294mg/24h, phosphorémie: 38mg/l, phosphaturie: 0,577g/l, les 17 Céto sont très bas et sont de l'ordre de 1,38mg/l.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 82 ans, ménopausée depuis 32 ans, admise pour adénocarcinome du sein gauche avec métastases crâniennes. La malade fut mise sous Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 10.600mg) et polychimiothérapie.

- vincristine 2mg/j pendant 2j (dose totale reçue 28mg)
- Endoxan 400mg/j pendant 4j (dose totale reçue: 11.200mg).
- Thiotépa 10mg/j pendant 1j (dose totale reçue: 70mg).
- Solumédrol 40mg/j
- Terramycine 1g/j.

.../...

Au bout de 8 mois de traitement, la tumeur s'est complètement cicatrisée elle a nettement diminué de volume, les ganglions persistent.

Les métastases crâniennes ont disparu ainsi que les céphalées. L'état général est actuellement très bon: l'appétit excellent.

Les douleurs ont disparu. On note néanmoins une raucité de la voix, des incidents sont à signaler, notamment une alopécie peut marquer, ainsi qu'une pilosité labiale supérieure et du menton très marquée.

CONCLUSION:

Malade âgée de 82 ans, ménopausée depuis 32 ans, admise pour adénocarcinome du sein gauche avec métastases crâniennes.

Traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue 10.600mg) et Polychimiothérapie, vincristine, Endoxan, Thio-Tépa).

Sur le plan subjectif, disparition nette des douleurs.

Sur le plan objectif, stabilisation de la tumeur et des ganglions avec fonte des métastases crâniennes.

OBSERVATION N° 9: HOC... Kheira.

Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 8 ans, opérée il y a 3 ans, d'un cancer du sein droit (HALSTEDT). Puis radiothérapie pendant 2 mois, admise dans le service pour récidive loco-régionale et gros bras droit, le 14.2.1973.

L'examen clinique montre l'apparition de modules de perméation multiples disséminés au niveau de l'hémithorax droit, d'adénopathies contulatérales sus-claviculaires de 2 cm ∅.

La malade signale des douleurs à type de brûlures. L'état général est bien conservé. Pas d'hépatomégalie.

.../...

Le bilan radiologique montre une ostéolyse de la 6è côte. La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique: GR.3.900.000/mm3, GB.5400/mm3, Urée: 0,40g/l, Glycémie: 1,04g/l, VS. 40/65, taux de Prothrombine 82%

Le bilan phosphocalcique est normal.

Au total: Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 8 ans, opérée pour cancer du sein droit, admise pour récisive loco-régionale avec métastase osseuse.

La malade a été mise sous propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 6.200mg). Polychimiothérapie:

- Bléomycine: dose totale reçue 90mg
- Endoxan: dosé totale reçue 2400mg
- Méthotrexate: dose totale rèçue 480mg
- Solumédrol: 40mg/j.
- Terramycine: 1g/j.

Au bout de 5 mois de traitement, les nodules de perméation ont diminués en nombre mais persistent quelques mois. Le gros bras s'est amélioré, l'oedème n'a pas disparu. L'état général est toujours bien conservé. L'appétit excellent, l'ostéolyse de la 6è côte s'est stabilisée.

Par ailleurs, la malade signale une raucité de la voix, ainqi qu'une pilosité du menton et de la lèvre supérieure. L'alopécie chez cette malade est peu marquée.

CONCLUSION:

Malade âgée de 58 ans, ménopausée depuis 8 ans, opérée il y a 3 ans. Radiothérapie pendant 2 mois, admise pour récidive loco-régionale et métastase osseuse.

.../...

Traitée par Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 6200mg) et polychimiothérapie.

Sur le plan objectif:

- stabilisation des lésions.
- Amélioration de l'oedème du membre supérieur droit.

Sur le plan subjectif, les douleurs ont disparu. Etat général bien conservé. Bonne tolérance du produit.

OBSERVATION N° 10: KIM.... Zohra.

Malade âgée de 43 ans, ménopausée depuis 2 ans, opérée d'un épithélioma infiltrant du sein droit en 1972., est admise dans le service pour récidive loco-régionale avec adénopathies sus-claviculaires, le 26.2.73.

La malade a subi pendant 6 semaines une radiothérapie post-opératoire qui s'est avérée inefficace. L'interrogatoire révèle l'apparition des douleurs axillaires avec irradiation scapulaire et le long du membre supérieur droit. Ces douleurs diffuses également au niveau du thorax.

A l'examen clinique, on constate une petite masse de 2cm de diamètre adhérente à la paroi thoracique fixée par rapport au revêtement entamée.

La palpation du creux sus-claviculaire met en évidence une adénopathie à ce niveau, dure, peu mobile de 2 à 3cm de diamètre. Pas d'hépatomégalie. L'état général est très bon.

Le bilan radiologique ne décèle pas de métastases osseuses et pulmonaires.

La scintigraphie hépatique montre un foie augmenté dans son axe horizontal. Il n'y a pas d'image lacunaire évoquant des métastases.

.../...

Le bilan biologique montre: GR.3.900.000/mm3, GB.6500/mm3, Urée:0,35g/l, glycémie: 0,96g/l, VS.48/68; les tests hépatiques sont normaux.

Le bilan phosphocalcique est normal: 17 céto: 3,85mg/l, taux de prothrombine: 90%.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 43 ans, ménopausée depuis 2 ans, opérée d'un épithélioma infiltrant du sein droit en 1972, est admise dans le service pour récidive loco-régionale avec adénopathies sus-claviculaires et des douleurs axillaires droites apparues après 6 semaines de radiothérapie qui se sont avérées inefficaces.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5900mg) et polychimiothérapie.

- Bléomycine: 1A/semaine: dose totale reçue: 150mg
- Endoxan: 400mg/semaine: dose totale reçue: 4.000mg.
- Méthotrexate 80mg/semaine: dose totale reçue: 800mg.

Au bout de 4 mois de traitement, les douleurs rétrocèdent totalement. L'état loco-régional est excellent, la malade est sortante sur sa demande le 20.7.73.

CONCLUSION:

Malade âgée de 43 ans, ménopausée depuis 2 ans, admise dans le service pour récidive loco-régionale et douleurs axillaires le 26.2.73.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5900mg) et polychimiothérapie (Endoxan, bléomycine, Méthotrexate) pendant 4 mois et demi.

Amélioration subjective nette.

Excellent état loco-régional

La tolérance du produit a été excellent en dehors d'une raucité modérée de la voix. Fièvre, alopécie marquée, stomatite telles ont été les effets indésirables de la chimiothérapie chez cette malade.

.../...

OBSERVATION N° 11: LIG... Espérance.

Malade âgée de 61 ans, ménopausée depuis 15 ans, opérée il y a 4 ans d'un épithélioma du sein gauche, est admise dans le service le 4.1.73 pour céphalées intenses, dyspnées très importantes, asthénie et altération de l'état général. Elle aurait par ailleurs subi quelques séances de radiothérapie il y a 8 mois.

A l'examen clinique on ne constate pas de récidive loco-régionale.

Le bilan radiologique décèle:

- un foyer ostéolytique au niveau de l'os pariétal.
- des images rondes, opaques au niveau des 2 champs pleuro-pulmonaires en faveur de métastases pleuro-pulmonaires.

La scintigraphie n'objective aucune image lacunaire.

Le bilan biologique montre: GR. 4.300.000/mm3, GB. 3400/mm3, Urée: 0,30g/l, Glycémie: 0,96g/l, VS. 107/124, les tests hépatiques ne sont pas perturbés, cholestérol total: 2,00g/l, Biliburine 6mg/l, taux de Prothrombine: 100%.

La calcémie: 80mg/l, la phosphorémie 38mg/l , calciurie 153mg/l, Phosphaturie: 0,318g/l, 17 céto: 2,40mg/l.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 61 ans, ménopausée depuis 15 ans, opérée il y a 14 ans pour épithélioma du sein gauche, qui après quelques séances de radiothérapie est hospitalisée pour métastases crâniennes et pleuro-pulmonaires;

La malade est traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1.000mg) et vincristine 2mg/j pendant 2 jours

- Endoxan 400mg/j pendant 4 jours
- Thiotépa 1A/j pendant 1 jour.
- hydrocortisone 50mg/j
- Aminophylline 2A/j.

../...

Au bout de 3 semaines de traitementn l'état général s'est altéré, la dyspnée est devenue très intense, entrainant une insomnie. Les douleurs thoraciques sont apparues rebelles aux antalgiques habituels. Les métastases pleuro-pulmonaires ont doublé de volume et la malade est décéde le 11.2.73.

CONCLUSION:

Malade âgée de 61 ans, ménopausée depuis 15 ans, opérée il y a 14 ans, traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 1000mg) pour métastases pleuro-pulmonaires douloureuses et osseuses.

Pas d'effet subjectif et objectif noté au cours du traitement, malade décédée le 11.2.73.

OBSERVATION N° 12: MED....Chérifa;

Malade âgée de 62 ans, ménopausée depuis 11 ans; est hospitalisée dans le service le 19 décembre 1972 pour une tumeur du sein gauche, fistulisée avec hépatomégalie de 2 travers de doigt.

L'interrogatoire ne révèle aucun signe fonctionnel.

L'examen objective l'existence d'une masse tumorale fistulisée en plusieurs endroits de 10cm de diamètre, des fistules aux bords déchiqutés laissent écouler un pus fétide. L'exploration du creux axillaire gauche révèle la présence de plusieurs ganglions, tous fixés au plan cutané, le creux sus-claviculaire est libre.

La palpation abdominale l'existence d'un gros foie de 2 TDD, hépatomégalie prédominant au niveau du lobe droit que confirme la scintigraphie.

En effet la glande hépatique est augmentée de volume et il existe une lacune au niveau de la partie inférieure du lobe droit, compatible avec un processus tumoral.

.../...

La cyto-ponction de la tumeur mammaire montre qu'il s'agit d'un épithélioma.

Le bilan radiologique est normal et ne montre aucun processus métastatique.

Le bilan biologique: GR.4.700.000/mm3, GB.7900/mm3, urée sanguine: 0,30g/l, VS: 53/94, biliburine: 12mg/l, Cholestérol total: 1,37g/l, les tests hépatiques sont normaux.

Le bilan phospho calcique: calcémie: 100mg/l, phosphorémie:38mg/l, Calciurie: 68,4mg/l, phosphaturie: 0,420g/l, 17 Céto: 2,8mg/l.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 62 ans, ménopausée depuis 11 ans, qui est admise pour adénocarcinome du sein gauche avec métastases hépatiques au niveau du lobe droit.

La malade est traitée pendant 6 mois par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 6.200mg) et Polychimiothérapie.

- Oncovin: 2mg/j pendant 2j.
- Endoxan: 400mg/j pendant 4j.
- Thiotépa 1A/j pendant 1j.
- Colimycine + Tiphomycine localement.

Au bout de 3 mois de traitement, une bonne cicatrisation a été obtenue. L'état général s'est bien amélioré. Aucun trouble n'est à signaler.

L'hépatomégalie a regressé et la malade se porte très bien.

On note vers la fin du mois de Mai une régression de la métastase hépatique avec fonte quasi totale de la tumeur. La malade a été hospitalisée longtemps pour raison sociale. Elle est sortie sur sa demande le 16.6.73.

.../...

CONCLUSION:

Malade âgée de 62 ans, traitée pour cancer du sein gauche et métastase hépatique.

La malade est mise sous propionate de Drostanolone et polychimiothérapie (Oncovin, Endoxan, Thiotépa).

Sur le plan objectif, amélioration très nette.
La tolérance des produits à été bonne.

OBSERVATION N° 13: MEK... Khedidja.

Malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 12 ans, est hospitalisée dans le service pour tumeur du sein gauche ulcérée, purulent, présentant un bourgeonnement en choux fleurs hémorragiques. Cette masse se développe dans le quadrant inféro-externe et possède un diamètre de 10cm environ. Les téguments de recouvrement présentent des caractères inflammatoires.

L'exploration des aires ganglionnaires objectivent l'existence d'une adénopathie fixe par rapport aux plans profonds de 2 cm de diamètre.

La ponction de ce chou-fleur montre de nombreuses cellules malignes évoquant un carcinome épidermoïde.

L'examen clinique objective une pâleur discrète des conjonctives, un certain état de cachexie alors que la malade signale des céphalées intenses rebelles ainsi que des douleurs au niveau du sein gauche.

Le bilan radiologique ne décèle pas de processus métastatiques pulmonaires, mais au niveau du crâne et notamment au niveau de l'os pariétal droit on voit une image de raréfaction osseuse de la grosseur d'une noix limitée par une zone claire. Par ailleurs, on note un élargissement de la suture fronto-pariétale.

.../...

Le bilan biologique montre:

- une discrète anémie avec un taux de GR.3.100.000/mm3, GB.7700/mm3 VS.75/115, Urée:0,30g/l, Glycémie:0,96g/l, Calcémie:84mg/l, calciurie:121mg/l, Phosphorémie:34mg/l, phosphaturie; 0,360g/l, 17 Céto: 4,27mg.

Les tests hépatiques ne sont pas perturbés.Les gammaglobulines sont augmentées à 30g/l.

La scintigraphie hépatique est normale.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 12 ans, présentant depuis deux mois et demi un carcinome épidermoïde du sein gauche avec douleurs, signes inflammatoires et des métastases crâniennes.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2000mg) oncovin: pendant 2 jours: 2mg toutes les 3 semaines, Endoxan 400mg pendant 4 jours toutes les 3 semaines, Thiotépa 1A/IV toutes les 3 semaines Solumédrol: 40mg/j, Colimycine: 1g/j.

Au bout de 2 cures (traitement) la malade signale une disparition des céphalées, des douleurs au niveau de la tumeur. Au bout de 4 (quatre) semaines de traitement on assiste à la cicatrisation de la tumeur et une régression notable du volume et du diamètre apparent de la masse néoplasique, ainsi qu'une disparition des métastases crâniennes.

CONCLUSION:

Malade âgée de 57 ans, ménopausée depuis 12 ans, traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2000mg) et Polychimiothérapie (vincristine, cyclophosphamide, thiotépa).

Sur le plan objectif, amélioration loco-régionale très nette.

Sur le plan subjectif, disparition totale des douleurs au niveau de la tumeur et des céphalées.

La tolérance du produit a été bonne. Aucun trouble fonctionnel nouveau n'a été observé, excepté une alopécie assez marquée.

.../...

OBSERVATION N° 14: OUL.... Yamina.

Malade âgée de 73 ans, ménopausée depuis 23 ans, hospitalisée le 22.12.1972 dans le service pour tumeur ulcéro-bourgeonnante du sein droit. Cette malade a subi des séances de radiothérapie avant son admission il y a 1 an.

L'interrogatoire nous apprend la notion des douleurs au niveau de l'hémithorax droit, et de la tumeur

Nécrotico-hémorragique, ainsi que dyspnée discrète.

Il s'agit d'une masse développée au niveau du quadrant supéro-interne du sein droit de 5cm de diamètre qu'accompagne une adénopathie axillaire homolatérale droite, dure, fixée par rapport au plan profond.

La cyto-ponction faite le 24.12.72 montre qu'il s'agit d'un adénocarcinome.

Le bilan radiologique ne montre pas de métastases osseuses au niveau de tout le squelette alors que la radiographie pulmonaire de face objective l'existence d'une image bien limitée, arrondie de la grosseur d'une mandarine au niveau de la partie moyenne du poumon droit.

La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique effectué le 23.12.72: GR.4.000.000/mm3, GB.4800/mm3, Urée: 0,40g/l , Glycémie: 1,04g/l, VS.58/88. Les tests hépatiques sont normaux. Le bilan phosphocalcique est normal.

Au total: Il s'agit d'une malade âgée de 73 ans, ménopausée depuis 23 ans, admise le 22.12.73 pour adénocarcinome du sein droit avec douleurs thoraciques droites et dyspnée.

.../...

La malade est traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 4200mg), la Vincristine: 2mg/j pendant 2 jours, puis Endoxan: 400mg en IV pendant 4 jours, puis Thiotépa 1A/j pendant 1jour avec arrêt de 21 jours, de la polychimiothérapie, Cortancyl: 60mg/j, Terramycine 1g/IV/j; Colimycine: 1g/j.

Au bout de 3 mois de traitement, la tumeur a nettement régressé. La cicatrisation est sur le point d'être obtenue. Les douleurs sur le plan local, ont disparu. L'état général s'est nettement amélioré, on note aucun signe en faveur d'une hyperandrogénie. La radiographie pulmonaire: disparition de la métastase.

La tolérance clinique et biologique a été bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 73, ménopausée depuis 23 ans, admise pour adénocarcinome du sein droit avec métastase pulmonaire.

Elle a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue; 4200mg) et de polychimiothérapie faite de vincristine, d'oncovin et de Thiotépa pour tumeur du sein avec opacité ronde métastatique.

Sur le plan subjectif: disparition totale des douleurs. Etat général excellent.

Aucun effet n'a été observé en dehors d'une discrète chute de cheveux.

OBSERVATION N° 15: RAD... Fatma.

Malade âgée de 36 ans, non ménopausée, hospitalisée dans le service pour un adénocarcinome du sein gauche après ovariectomie dans le service de chirurgie.

La malade est admise pour une tumeur de la glande mammaire gauche, dure à bords bien limités de la taille d'une orange, douloureuse à la palpation, adhérente au plan superficiel seulement.

.../...

S'accompagnant de trois ganglions axillaires gauche de la taille d'une amande chacun.

A l'examen, la malade n'est pas fébrile possède un état général bien conservé. Le foie est normal.

Le bilan radiologique ne décèle aucun processus métastatique pulmonaire et osseux.

La scintigraphie est normale.

Le bilan biologique: GR.4.400.00/mm3, GB.9000/mm3, Glycémie: 0,92g/l, VS.66/90, taux de Prothrombine:90%, les tests hépatiques sont normaux.

Le bilan phosphocalcique est normal chez cette malade.

Au total: Malade âgée de 36 ans, non ménopausée, ovariectomie, en bon état général est hospitalisée pour un cancer du sein gauche avec adénopathies satellittes hormo-latérales.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2300 mg) Bléomycine: 15mg/semaine, Endoxan:400mg/semaine, Méthotrexate 80mg/semaine.

Au bout de 6 (six) semaines de traitement avec contrôle strict de la formule blanche on note l'apparition de douleurs épigastriques et une régression nette de la tumeur du sein gauche avec disparition des ganglions.

CONCLUSION:

Malade âgée de 36 ans, ovariectomisée, hospitalisée pour adénocarcinome du sein gauche, sans métastases ucérales ni osseuses, traitée pendant 6 semaines par le propionate de Drostanolone et chimiothérapie (endoxan, bléomycine, Méthotrexate).

Bonne tolérance des produits.

.../...

OBSERVATION N° 16: RAH.... Melba.

Malade âgée de 75 ans, ménopausée depuis 20 ans environ, admise dans le service pour tumeur du sein droit et douleurs thoraciques axillaires ainsi que des scintalgies droites.

La malade n'a subi aucun traitement auparavent.

L'examen clinique permet de constater l'existence d'une tumeur développée au niveau du quadrant supéro-externe, de la taille d'une mandarine de forme arrondie, ulcérée avec adénopathies axillaires hormolatérales satellites, dures de type néoplasique.

L'état général de la malade est bien conservé.

La cytologie d'un fragment précise la nature adénocarcinomo mateuse de cette néoplasie. Le bilan radiologique montre l'existence d'une lacune ostéolytique au niveau de l'os iliagie droit.

Par ailleurs, la radiographie pulmonaire est normale. La scintigraphie hépatique est normale.

Le bilan biologique est normal: GR. 4.200.000/mm3, GB.8400/mm3, Urée: 0,35g/l, Glycémie 1,13g/l, VS. 16/48, le taux de Prothrombine 90%, les tests hépatiques ne sont pas perturbés.
Le Bilan phosphocalcique est normal.

Au total: Malade âgée de 75 ans, ménopausée depuis 20 ans environ, hospitalisée pour adénocarcinome du sein droit et douleurs thoraciques et axillaires.

La malade a été traitée par le Propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5100mg) et polychimiothérapie.

.../...

-Bléomycine 1A/semaine: dose totale reçue: 105mg
-Endoxan: 400mg/semaine: dose totale reçue: 2800mg
-Méthotrexate 80mg/semaine: dose totale reçue: 560mg.

Au bout de 4 mois de traitement, les douleurs ont disparu. L'état général reste bien conservé, mais l'ulcération tumorale persiste et semble être stabilisée; l'image ostéolytique est restée stable.

Aucun effet secondaire virilisant n'a été observé au cours du traitement. La tolérance clinique et biologique a été bonne.

CONCLUSION:

Malade âgée de 75 ans, ménopausée depuis 20 ans environ, admise pour douleurs thoraciques axillaires et tumeur du sein droit. Elle a été traitée par le propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 5100mg) et polychimiothérapie (bléomycine, Endoxan, Méthotrexate).

Sur le plan subjectif, disparition totale des douleurs;

Etat général bon. Aucun effet secondaire virilisant n'a été observé. Par contre on note une alopécie très marquée, ainsi que des frissons lors de l'injection de Bléomycine.

OBSERVATION N° 17: REG.... Messaouda.

Malade âgée de 46 ans, opérée d'un adénocarcinome du sein gauche 4 mois après l'intervention ovariectomisée, est admise le 26.11.73 pour altération très importante de l'état général et douleurs diffuses au niveau du thorax du bassin et de la colonne vertébrale.

Malade ayant été irradiée après l'intervention.

.../...

L'examen clinique ne montre pas de récidive loco-régionale. La cicatrice opératoire est de très bonne qualité, les aires ganglionnaires sont libres. Hépatomégalie avec flèche à 15cm, on note une anémie clinique.

Le bilan radiologique objective de multiples métastases osseuses ostéolytiques au niveau du bassin, des têtes fémurales des vertèbres lombaires.

La scintigraphie montre une image lacunaire développée au niveau du lobe droit.

Le bilan biologique montre une anémie avec: GR.2.400.000/mm3, GB.5400/mm3, Urée: 0,40g/l, glycémie: 0,96g/l VS.102/124. Les tests hépatiques ne sont pas perturbés. Biliburine: 6mg/l, cholestérol: 1,80g/l. Le bilan phosphocalcique est normal.

Au total: Malade âgée de 46 ans, opérée en 1969 d'un adénocarcinome, admise pour métastases osseuses et hépatiques avec altération de l'état général.

La malade est mise sous propionate de Drostanolone (dose totale reçue: 2200mg) et Bléomycine 15mg/semaine: dose totale reçue: 75mg, Endoxan 400mg/sem. dose totale reçue: 2000mg, Méthothotrexate: 400mg.

Sur le plan subjectif, les douleurs presistent, aucune amélioration.

Sur le plan objectif, extension des métastases aux côtes et au crâne, très nette aggravation.

L'hépatomégalie augmente de volume et devient douloureuse. La malade quitte le service dans un état très grave.

NCLUSION:

Malade âgée de 46 ans, opérée en 1969 d'un adénocarcinome ovariectomisé, admise pour métastases hépatiques et osseuses, traitée pendant 1 mois et demi par le propionate de Drostanolone et polychimiothérapie (Bléomycine, Endoxan, Méthotrexate). Sur le plan objectif et subjectif, aucune amélioration, signalons une chute de cheveux assez marquée.

.../...

ETUDE ANALYTIQUE DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons considéré comme :

1) Résultats objectifs:+ Tous les cas où le traitement a entrainé une réduction du volume de la tumeur ou des métastases d'au moins 50%.

+ tous les cas où la récalcification d'une image oestéalytique a pu être démontrée. Ces résultats devant se maintenir pendant une durée supérieure à 1 mois et tous les cas ou la cicatrisation des lésions néophasiques loco-régionales était constatée de façon objective par l'appréciation de la rééporthelisation.

2) Résultats subjectifs : toutes les malades qui ont tiré un bénéfice subjectif (douleurs, amélioration de troubles neurologiques, confort).

3) Stabilisations : les cas ou le traitement (CS 1507 seul ou associé à une loly-chimiothérapie) n'a permis de noter aucune aggravation loco-régionale ou métastatique, ni l'apparition d'aucune manifestation objective ou subjective évocatrice d'une réviviscence néoplasique ou d'un processus métastatique.

4) Echecs

Toutes les situations en dehors de celles citées ci-dessus.

L'étude analytique de nos observations est reproduite sans les tableaux I, I_A, II, II_A, III, III_A, IV, IVA.

A - Résultats des observations : Propionate de Drostanolone seul

1) Résultats en fonction des localisations

Les lésions ont été classées selon les groupes de TAYLOR (I, II, III,) avec plusieurs subdivisions au sein du groupe III. Dans le même tableau nous y avons ajouté les malades présentant une symptomatologie fonctionnelle.

.../

RESULTATS EN FONCTION DES LOCALISATIONS ET DU NOMBRE DE MALADES

(une même malade pouvant être porteuse de plusieurs localisations).

	Lésions	Nombre de malades	Résultats Objectifs	Résultats Subjectifs	Stabilisations	Echecs
I.	Loco-régionales	7	2	3	1	1
I.	OS	2	2	0	0	0
I.	OS+Loco-régionales	1	0	1	0	0
II.	OS + Viscères	5	1	2	0	2
II.	OS + Viscères + loco-régionales	0	0	0	0	0
II.	Viscères	3	0	1	1	1
II.	Viscères + loco-régionales	5	1	2	1	1
	Symptomatologie fonctionnelle	4	0	2	2	0
	TOTAL	27	6	11	5	5

RESULTATS EN FONCTION DES LOCALISATIONS

Localisations	Résultats Objectifs	Résultats subjectifs	Stabilisations	Echecs	Nbre total de localisations
Loco-régionales	2	6	3	2	13
Osseuses	3	3	0	2	8
Viscérales					
= PP.Pulmonaires	1	4	1	3	9
- Hépatiques	0	1	2	3	6

AU TOTAL :

- Résultats en fonction des malades

Sur 27 malades

. 6 ont eu un bénéfice objectif soit : 22,2%

. 11 ont eu un bénéfice subjectif soit : 40,7%

. 5 soit stabilisées soit : 18,5%

. 5 malades n'ont eu aucun bénéfice ou se sont aggravés soit : 18,5%.

- Résultats en fonction des localisations

  - Sur 13 localisations loco-régionales, nous avons noté 2 améliorations objectives, 6 résultats subjectifs, 3 stabilisations et 2 échecs.

  - Sur 8 localisations osseuses, nous avons relevé 3 résultats objectifs, 3 améliorations fonctionnelles, aucune stabilisations et 2 échecs.

  - Sur 15 localisations viscérales nous avons noté :

    - une amélioration objective d'une localisation pulmonaire
    - 5 résultats subjectifs (5 pulmonaires et 1 hépatique)
    - 3 stabilisations dont 1 pulmonaire et 2 hépatiques
    - 6 échecs avec 3 localisations pulmonaires et
      3 localisations hépatiques.

2) Résultats en fonction de la ménopause

Ancienneté de la Ménopause	Résultats objectifs	Stabilisations	Résultats subjectifs	Echecs	TOTAL
Toujours réglées	0	0	1	0	1
0 - 5	1	0	0	0	7
5 - 10	0	2	1	0	3
10 -	2	0	4	2	8
Ovariectomie délai compris entre 1 et 5	3	3	2	0	8

Nous avons groupé toutes les malades dans le tableau ci-dessus.

.../

3) Durée des observations

Elle est consignée dans les tableaux I , II , III , IV ,

4) Etudes des examens hormonaux

Les bilans hormonaux ont été pratiqué chaque fois que cela a été possible avant ou pendant le traitement chez un certain nombre de malades.

Ces bilans comptaient :

- la cytologie hormonale
- les oestrogènes urinaires
- les 17 céto-stéroïdes et les 17 hydroxycéto stéroïdes urinaires.

Chez ces malades, la cytologie hormonale est restée inchangée ; les oestrogènes urinaires étaient élevés deux fois et sont restés stationnaires une fois. Les 17 céto-stéroïdes se sont élevés constamment. Le retentissement sur les 17 hydroxycéto stéroïdes n'est par contre pas significatif.

5) Tolérance

a) Tolérance clinique :

- elle a été excellente. Aucune de nos malades n'a présenté de signes de virilisation.

- Nous n'avons relevé aucun trouble digestif, aucune prise de poids, aucun trouble cardio vasculaire, ni somnolence asthénie ou tremblement.

b) Tolérance biologique :

Chez toutes nos malades nous avons systématiquement entrepris un bilan biologique général (Urée, glycérine), un bilan hématologique (hémogramme), un bilan hépatique (bilirubine, transaminases , réactions de floculation), enfin un bilan phosphocalcique. L'ensemble de ces bilans étaient régulièrement repérés.

a) Sur le plan hématologique, nous avons noté 4 améliorations de la numération des globules rouges.

b) Sur le plan hépatique aucun Ictère imputable au traitement n'a été noté.

.../

c) sur le plan phospho-calcique :

3 fois la calcémie s'est élevée mais de façon modérée

2 fois la calcémie s'est abaissée

10 fois la calcémie était normale et stationnaire.

Le reste du bilan phospho-calcique n'a subi aucun changement.

.../

TABLEAU I.

Améliorations objectives

NOMS	AGE	Délai de Ménopause ou castration	Lésions	Traitements antérieurs		Dose Totale	Effets secondaires virilisants	Durée de l'Obsv.
				Nature	Résultats			
B.A. Tassadit n° 6	65	15 ans	CR + V	-	-	3600mg	-	3 mois
B.E. Zohra n°12	48	Ovariectomie	OS	-	-	4400mg	-	4 mois
B.E Fatma n°13	46	Ovariectomie (Rx)	OS	RX		10300mg	-	9 mois
BO Kheira n°16	51	3 ans	LR	Chimio T. + Norluton	±	5900mg		6 mois
DE Dahbia n°17	46	Ovariectomie	OS + V			6400mg		6 mois
MO Houria n°24	70	20 ans	LR			5500mg		6 mois

TABLEAU II.

AMELIORATIONS SUBJECTIVES

NOMS		AGE	Délai de ménopause ou castration	Lésions	Traitements antérieurs		Dose Totale	Effets secondaires Virilisants	Durée de l'Obser.
					Nature	Résultats			
AB. Koula	n° 1	71	20 ans	LR	-	-	3600mg	-	3 mois
AG. Rabia	n° 4	60	8 ans	SF	Rx	-	1100mg	-	1 mois
AG. Kharfia	n° 3	50	1 an	LR	-	-	1600mg		1 mois 1/2
BA. Mama	n° 8	35	Ovariectomie	LR + V			1200mg	-	1 mois
CHE. Safia	N°15	44	Ovariectomie	SF			1900mg		1 mois 1/2
G. Kheira	N°18	50	2 ans	LR			5600mg		3 mois
KE. Zohera	n°19	59	12 ans	LR			1900mg		1 mois 1/2
KH. Halima	N°20	67	15 ans	LR + V			2000mg		2 mois
ME. Mebarka	N°23	50	4 ans	V+ OS			1400mg		1 mois
OU.Tassadit	N°25	61	17 ans	OS+ V			1800mg		1mois 1/2
TO.Nouara	N°27	46	Ovariectomie	OS+ V			1200mg		1 mois

TABLEAU III.

STABILISATIONS

Noms	Age	Délai de ménopause ou castration	lésions	Traitements antérieurs		Dose totale	effets secondaires virilisants	durée de l'observation.
				Nature	Résultats			
BE. Zeroudja N°10	57	9 ans	SF	-	-	3000mg		2 mois 1/2
BE. Kheira N° 9	57	5 ans	SF			3900mg		3 mois
LO. Messaouda N°21	29	Ovariectomie	LR			4600mg		3 mois 1/2
RA.Chalha N°22	35	Ovariectomie	LR + V	Rx	-	1800mg		3 mois
RA. Saida N° 26	31	Ovariectomie	V			1100mg		1 mois

TABLEAU N° IV

ECHECS

Noms	Age	Délai de ménopause ou castration	lésions	Traitements antérieurs		dose totale	effets secondaires virilisants	durée de l'observation
				Nature	résultats			
AF. Fatma N° 2	50	3 ans	LR	Rx	-	1900mg	-	2 mois
AM. Lallria N° 5	68	17 ans	OS+V			1200mg	-	1 mois
BA. Ajdjia N° 7	50	1 an	LR+V	-	-	2100mg	-	1 Mois 1/2
BE. Messaouda N°14	49	2 ans	V			1300mg	-	1 mois
BE. Fatma N° 11	65	15 ans	OS+V			2000mg	-	2 mois

NM: Non ménopausée - LR: Loco-régionale - V: Viscérale - OS: os

Rx: Radiothérapie - SF: Symptomatologie fonctionnelle.

B - RESULTATS DES OBSERVATIONS: Propionate de Drostanolone et Polychimiothérapie associée.

1/ - Résultats en fonction des localisations:

Les lésions ont été classées comme dans le cas précédent selon les groupes de TAYLOR (I, II,III) avec évidemment plusieurs subdivisions au sein du groupe III.

RESULTATS EN FONCTION DES LOCALISATIONS ET DU NOMBRE DE MALADES.

(une même malade pouvant être porteuse de plusieurs localisations).

Lésions	Nombre de malades	Résultats objectifs	Résultats subjectifs	Stabilisations	Echecs
I Loco- régionales	7	2	3	0	2
II (Os	0	0	0	0	0
(OS + loco-régionales	4	1	1	2	0
a (Os + viscères	2	0	0	0	2
a (Os + Viscères + loco-régionales	0	0	0	0	0
III (Viscères	0	0	0	0	0
b (Viscères+loco-régionales	4	3	0	1	0
Symptomatologie fonctionnelle	0	0	0	0	0
TOTAL	17	6	4	3	4

RESULTATS EN FONCTION DES LOCALISATIONS

alisations	Résultats objectifs	Résultats subjectifs	stabilisations	Echecs	Nbre total de localisation	
o-régionales	7	4	2	2	15	
uses	2	0	2	2	6	
érales						
lmonaires	2	0	1	1	4)	5
épatiques	1	0	0	0	1)	

Au total:

- Résultats en fonction des malades:

Sur 17 malades:

- 6 ont eu un bénéfice objectif soit: 35,2%
- 4 un bénéfice subjectif soit: 23,5%
- 3 se sont stabilisées soit: 17,6%
- 4 malades n'ont eu aucun bénéfice ou se sont aggravés soit: 23,5%

- Résultats en fonction des localisations:

- Sur 15 localisations loco-régionales, 7 améliorations objectives ont été notées ainsi que 4 résultats subjectifs, 2 malades se sont stabilisées alors que 2 observations se sont soldées par un échec.
- Sur 6 localisations, il a été relevé 2 résultats objectifs, 2 stabilisations ainsi que 2 échecs.
- Sur 5 localisations viscérales nous avons noté:
  - 2 améliorations objectives de localisation pulmonaire
  - une amélioration objective de localisation hépatique
  - 1 stabilisation pulmonaire ainsi qu'un échec.

.../...

RESULTATS EN FONCTION DE LA MENOPAUSE.

ienneté de la opause	Résultats objectifs	Stabilisation	Stabilisations	Echecs	Total
jours réglées	0	0	1	0	1
- 5	1	1	1	0	3
- 10	1	1	0	2	4
-	3	1	2	1	7
riectomie délai pris entre 1 et5					

Nous avons groupé toutes les malades traitée par l'hormone mâle et la imiothérapie dans le tableau ci-dessus.

e des observations:

Elle est consignée dans les tableaux IA, IIA, IIIA, IVA.

4/ Etude des examens hormonaux:

Là aussi, les bialns hormonaux ont été pratiqués chaque fois que celà a été possible avant et pendant le traitement chez un certain nombre de malades.

Ces bilans comptaient surtout le dosage des 17 céto-stéroïdes et la cytologie hormonale.

Chez ces malades, la cytologie hormonale est restée inchangée, les 17 céto-stéroïdes se sont notamment élevés.

.../...

5/ - Tolérance:

A - Tolérance du Propionate de Drostanolone:

1/ Tolérance clinique:

Elle a été bonne. 6 malades ont présenté une pilosité sur la lèvre supérieure et au menton alors que 9 autres ont présenté un changement de la tonalité de la voix.

Nous avons constaté également que seulement cinq malades ont présenté à la fois une pilosité de la lèvre supérieure et du menton et une raucité de la voix. L'une d'entre elles fut contrainte de se "raser".

Par ailleurs, il n'a été relevé aucun trouble digestif, urinaires, allergiques.

Aucune prise de poids n'a été constaté

2/ - Tolérance biologique: chez nos 17 malades, le même bilan biologique a été entrepris.

a) Sur le plan hépatique: aucun trouble n'est apparu au cours du traitement. Les tests hépatiques n'ont pas été modifiés.

b) Sur le plan phospho-calcique:

- 1 fois la calcémie s'est trouvée à la limite inférieure de la normale.
- 1 fois la phosphorémie s'est abaissée.
- Par ailleurs le reste du bilan phosphocalcique n'a subi aucune modification.

B - Tolérance de la polychimiothérapie:

1/ - Tolérance clinique:

- Chez les 6 malades soumises ç la Vincristine, Endoxan, Thiotépa, il nous a été permis de constater seulement une chute de cheveux chez 3 malades. Par ailleurs aucun effet secondaire indésirable n'a été noté.

.../...

- Chez les onze malades traitées par le Bléomycine, l'Endoxan et le Thiotépa, nous avons fait les constatations suivantes:

Diarrhée	Nausées	Vomissements	Stomatite	Frissons	Fièvre	Alopécie
1	2	1	2	3	4	7

Au total la tolérance clinique semble avoir été assez bonne. Aucun accident grave n'a été noté.

2/ Tolérance biologique:

Dans le schéma Vincristine, Endoxan, Thiotépa (VET) la tolérance hématologique a été bonne. Nous avons constaté une chute du taux des globules blancs vers 2500 - 3000/mm3 au voisinage du 9è jour après l'arrêt des drogues.

Aucune aplasie médullaire et ni accident n'a été déterminé par ce schéma thérapeutique. La restauration de la cytémie sanguine était obtenue avant la fin de l'intervalle libre pour toutes les malades, ce qui a permis d'ailleurs de nouvelles cures.

Dans la deuxième situation nous avons institué la triple association, Bléomycine, Endoxan, Méthotrexate. Chaque semaine, si le taux des globules rouges et des globules blancs le permettait. Toute chimiothérapie était suspendue si le taux des globules blancs était de l'ordre de 3000 ou moins.

Aucun incident ou accident n'a été noté chez nos onze malades.

.../...

TABLEAU I.A.

AMELIORATIONS OBJECTIVES.

Noms	age	délai de ménopause	lésions	traitements antérieurs		dose totale	effets secondaires virilisants	Durée de l'observation.
				nature	résultats			
BEK. Zerrouka N°1	58	10 ans	LR+V	Chir	-	6200mg	±	4 mois 1/2
KIM. Zohra N° 10	43	2 ans	LR	chir+Rx	-	5900mg	±	4 mois 1/2
MED. Chérifa N° 12	62	11 ans	LR+V			6200mg	±	4 mois 1/2
MEK. Khodidja N° 13	57	12 ans	OS+LR			2000mg	-	2 mois
OUL. Yamina N° 14	73	23 ans	LR+V			4200mg		3 mois
RAD. Fatma N° 15	36	Ovariectomie	LR	Chir		2300mg		6 semaines;

TABLEAU II A.

AMELIORATIONS SUBJECTIVES.

Noms	age	délai de ménopause ou castration	lésions	traitements antérieurs		dose totale	effets secondaires virilisants	durée de l'observation
				nature	résultats			
BI. Zineb N° 2	71	12 ans	LR	Rx	±	3800mg	±	3 mois
BO. Tassadit N°3	38	NM	LR	chir+Rx	-	2200mg	-	1 mois 1/2
CH. Djoher N°6	46	2 ans	LR	Chir	-	4100mg	-	3 mois
DJ. Fatma N°8	82	32 ans	OS+LR			10600mg	-	8 mois

TABLEAU III.A.

STABILISATIONS.

Noms	age	délai de ménopause ou castration	lésions	traitements antérieurs		dose totale	effets secondaires virilisants	Durée de l'observation.
				nature	résultats			
DJE. Yamina N°7	58	4 ans	LR+V			4800mg	±	4 mois
HOC. Kheira N° 9	58	8 ans	OS+LR	chir+Rx	-	6200mg	±	5 mois
RAH. Melha N° 16	75	20 ans	OS+LR			5100mg		4 mois

TABLEAU IV A

ECHECS

NOMS	AGE	Délai de la ménopause ou castration	LESIONS	Traitements antérieurs		Dose Totale	Effets secondaires virilisants	Durée de l'Observ.
				Nature	Résultats			
BOU. Kheira n° 4	53	5ans	LR	Thiotépa + Norlutes	+ −	12900mg	-	29 mois
CHE. Mérian n° 5	57	7ans	LR	Chir.	-	3700mg	±	3 mois
LI. Espérance n°11	61	15ans	OS+V	Chir+Rx	-	1000mg	-	3 semaines
RE. Messaouda n°17	46	Ovariectomie	OS+V	Chir+Rx	-	2200mg	-	1mois $\frac{1}{2}$

COMMENTAIRES

La confrontation des deux lots de malades traitées d'une part par le Propionate de Drostanolone seul et par la polychimiothérapie carcinolytique associée au Permastril * d'autre part nous suggère quelques commentaires :

+ Si l'on considère globalement les deux séries en fonction du nombre de malades et des localisations, nous notons :

- Pour les lésions loco-régionales les résultats d'ensemble sont équivalents
- Lorsque aux localisations loco-régionales s'ajoute une dissémination viscérale, l'amélioration objective concerne un plus grand nombre de cas dans la série où l'on a eu recours à la thérapeutique associée.

- Sur 13 cas traités par le Permastril *, 2 malades seulement ont bénéficié d'une amélioration évidente sur le plan loco-régional, alors que le nombre de cas favorables s'élève à 7 sur 15 dans le lot traité par le Propionate de Drostanolone associé à une polychimiothérapie.

- Dans les localisations osseuses les résultats sont dans l'ensemble équivalents dans les 2 séries.

+ En fonction de la ménopause, les résultats semblent se superposer dans les deux lots.

+ La tolérance du Propionate de Drostanolone dans l'ensemble a été bonne, mais il a été constaté des signes de virilisation plus net chez les malades constituant le deuxième lot notamment la raucité de la voix et la pilosité, mais ceci concerne surtout les observations où la prescription de propionate a été prolongée.

.../

+ Les drogues carcinolytiques ont été bien tolérées dans l'ensemble. Aucune aplasie sanguine n'a été notée et ceci en raison du mode discontinu d'administration des produits antitumoraux et de la surveillance assez stricte de la cytémie sanguine.

Par ailleurs l'alopécie parfois marquée domine la scène des effets secondaires indésirables. Viennent au second plan fièvre et frissons constatés et signalés par les malades après chaque injection de sulfate de Bléomycine. Les troubles digestifs ont été peu marqués et toujours contrôlés aisément par la thérapeutique symptomatique en particulier le Metoclopramide.

Au total si on compare les deux lots le fait d'adjoindre la chimiothérapie entraîne indiscutablement les effets secondaires des médicaments carcinolytiques en particulier les troubles hématologiques et l'alopécie rapidement contrôlés grâce au protocole choisi.

Par contre les résultats de l'hormonothérapie seule sont maintenus et on y adjoint un pourcentage sensiblement plus net de résultats objectifs et subjectifs sur les localisations les plus disséminées.

Si on considère les résultats selon les localisations, ce sont les lésions loco-régionales qui en tirent le plus grand bénéfice. Pour les malades, la regression souvent rapide du volume tumoral et la cicatrisation souvent complète des lésions cutanées permettent au jour le jour une meilleure relation thérapeutique étayée par une amélioration objectivement ressentie.

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

Malgré les résultats enregistrés grâce au perfectionnement des techniques de Dépistage précoce et aux progrès des méthodes thérapeutiques modernes, le Cancer de la glande mammaire reste une affection redoutable par sa fréquence, son évolution et sa tendance à la généralisation et aux métastases.

1) La fréquence élevée du Cancer du sein est soulignée dans toutes les statistiques cancérologiques. Il représente 12,- de la totalité des Cancers selon TAGNON, dans une communauté de 200 millions d'habitants, on compte environ 29 000 décès annuels pour cancer du sein et 67 000 nouveaux cans sont découvert chaque année...

Au centre national de la Lutte contre le Cancer, en Algérie, il a été enregistré sur 16 239 dossiers de cancers, 1287 cancers du sein de 1950 à 1971. Soit un taux de 7,9% environ par rapport à la totalité des cancers.

E, dix neuf ans de 1950 - 1969 au C.H.U.A. il a été dénombré 976 cancers du sein sur 1473 tumeurs du sein.

En Algérie de 1950 à 1958 J. BREHANT et COLL ont recencé 645 cancers du sein sur 5753 tumeurs malignes diagnostiquées histalogiquement. Pour eux le pourcentage du Cancer du sein est de 22% chez l'européenne et 18% chez l'algérienne.

De l'ensemble des considérations histologiques, deux notions ont une incidence pratique, d'une part pour la Thérapeutique et d'autre part pour le dépistage.

Sur le plan du dépistage le Congrès de HOUSTON a nettement établi le caractère illusoire en raison des moyens humains et matériels à mettre en oeuvre et du coût prohibitif de toute entreprise à large échelle du dépistage à visée exhaustive. Par contre le dépistage sélectif et orienté apparaît singulièrement fructueux.

Tous les facteurs étiologiques semblant avoir une incidence peuvent être réunis et considérés comme des facteurs de haut risque dont l'existence doit être une incitation à la mise en oeuvre de toutes les techniques les plus fines de dépistage.

.../

Pour la Thérapeutique la notion de l'hormonodépendance du cancer du sein même si elle n'est pas parfaitement élucidée dans son mécanisme est à la base de la prescription Thérapeutique endocrinienne additive ou stractive avec des efforts souvent bénéfiques.

Cependant quelque soit l'amélioration escomptée d'un dépistage précoce et d'une organisation à large échelle de la lutte anticancéreuse, le Cancer du sein en phase avancée demeurera pour de nombreuses années un problème important de pratique médicale.

2) Le Cancer est dit en phase avancée lorsque par sa diffusion locale ou ganglionnaire, ou métastatique à distance il échappe aux règles classiques qui président à une Thérapeutique à visée curatrice. Cette définition englobe les cas vus tardivement et les récidives post-thérapeutiques.

3) Parmi les méthodes thérapeutiques utilisées à titre palliatif l'hormonothérapie et la chimiothérapie ont trouvé place dans l'arsenal des armes du traitement.

La chimiothérapie a vu ses indications améliorées grâce à une meilleure connaissance de la cinétique cellulaire et de l'impact des drogues sur le cycle celluleire et grâce à une administration moins empirique des carcinolytiques.

L'hormonothérapie quant à elle fait appel à des moyens chirurgicaux et physiques réalisant une thérapeutique endocrinienne soustractive et à des moyens médicaux constituant une hormonothérapie additive.

De nombreuses médications hormonales ont été utilisées. L'expérimentation thérapeutique a permis de sélectionner progressivement des médications ayant la plus grande efficacité thérapeutique et la plus faible marge d'effets indésirables.

Parmi les androgènes " non virilisants " le Propionate de Drostanolone a pris une place importante dans le traitement hormonal du Cancer du sein en phase avancée.

.../

II - L'utilisation thérapeutique du Propionate de Drostanolone au Centre National de Lutte contre le Cancer a fait l'objet de la thèse de Madame DAHMANE qui en évalue l'efficacité à propos de 27 observations de malades traitées par le Propionate de Drostanolone seul.

L'adjonction d'une chimiothérapie carcinolytique en vue d'une efficacité accrue par rapport à la médication hormonale isolée à constitué l'objet de notre travail et a été réalisée dans 17 observations.

Notre étude de propose de comparer les 2 séries thérapeutiques.

III - L'étude analytique des observations nous a permis d'enregistrer les résultats suivants :

1)Chez les 27 malades constituant le premier lot, 6 ont eu un bénéfice objectif (22,2%) 11 ont retiré un bénéfice subjectif (40,7%), 5 ont été stabilisées (18,5%) 5 malades n'ont eu aucun bénéfice ou se sont aggravées soit 18,5%.

Les résultats en fonction des localisations nous ont permis de noter sur 13 lésions loco-régionales, 2 améliorations objectives, 6 résultats subjectifs, 3 stabilisations et 2 échecs. Sur 8 localisations osseuses, nous avons relevé 3 résultats objectifs, 3 améliorations fonctionnelles, aucune stabilisation et 2 échecs.

Sur 15 localisations viscérales nous avons noté une amélioration évidente dans un seul cas (localisation pulmonaire), 5 résultats subjectifs, 3 stabilisations (1 localisation pulmonaire et 2 localisations hépatiques) 6 échecs avec trois localisations pulmonaires et 3 localisations hépatiques.

2) Dans le deuxième lot et sur les 17 malades traitées par l'association Propionate de Drostanolone et polychimiothérapie carcinolytique, 6 malades ont un bénéfice objectif soit 35,2%, 4 ont retiré un bénéfice subjectif soit 23,5%, 3 se sont stabilisées, soit 17,6%, 4 malades n'ont eu aucun bénéfice ou se sont aggravées soit 23,5%.

.../

L'analyse des résultats en fonction des localisations a permis de noter :

- sur 15 localisations loco-régionales 7 améliorations objectives ainsi que 4 résultats subjectifs, 2 malades se sont stabilisées alors que 2 observations se sont soldées par un échec.

- sur 6 localisations osseuses, il a été relevé 2 résultats objectifs, 2 stabilisations ainsi que 2 échecs.

- sur 5 localisations viscérales nous avons noté :
  - 2 améliorations objectives de localisations pulmonaires
  - 1 amélioration objective de localisation hépatique
  - 1 stabilisation pulmonaire ainsi qu'un échec.

Au total l'apport de la chimiothérapie est surtout net pour les localisations loco-régionales et on obtient un meilleur pourcentage de résultats quand la maladie est disséminée.

Les succès enregistrés par l'hormonothérapie médicamenteuse dans le traitement du cancer du sein en phase avancée, malgré un caractère parfois spectaculaire sont cependant transitoires, liés à la difficulté de contrôler par une seule arme thérapeutique un processus néoplasique disséminé .

L'association de la chimiothérapie apporte une efficacité accrue notamment en améliorant le taux de résultats objectifs dans les cas de dissémination loco-régionale et viscérale du processus néoplasique, sur le plan des localisations le recours simultané à la thérapeutique et hormonale accroit le pourcentage des résultats locaux : fonte tumorale, cicatrisation des plaies ulcérées, accroissement du confort physique et psychique.

Il est diffice de tirer des conclusions définitives d'une courte série qui paraît plaider pour le recours simultané à la polychimiothérapie et à l'hormonothérapie dans le cancer du sein en phase avancée.

.../

De telles expériences de pharmacologie clinique demeurent indispensables car elles débouchent sur une assistance thérapeutique dont le caractère palliatif ne diminue en rien la motivation, car si le but de la médecine est d'obtenir la guérison de la maladie et le maintien ou le rétablissement de l'état de santé, lorsque cela est possible, le rôle du médecin n'est-il pas aussi d'atténuer la souffrance, d'apaiser l'inquiétude, de soulager le malade et d'assurer le confort d'une survie menacée de graves complications.

Les véritables progrès qui seront accomplis en matière de cancer du sein seront d'abord une orientation épidémiologique pour mieux cerner les groupes à haut risque, l'utulisation meilleure des techniques de dépistage mais surtout les recherches étiologiques (en particulier rivale), et les recherches appréciant l'incidence génétique et l'hormonodépendance et le perfectionnement des protocoles thérapeutiques appliqués aux stades précoces et à visée curative . Mais tant que demeure important le problème du Cancer du sein en phase avancée, la recherche thérapeutique ne saurait négligée l'appoint des méthodes de traitement à visée palliative.

Aussi bien en matière de médications hormonale que carcinolytique, les recherches en cours laissent espérer la mise au point de produits d'efficacité accrue et de tolérance meilleure. Mais la pharmacologie clinique ne saurait se résumer à l'expérimentation de molécules nouvelles. Elle englobe également toutes les études destinées à une utilisation plus rationnelle et meilleure des médications disponibles.

Si les recherches thérapeutiques à visée curative appliquées à des stades dépistés de plus en plus précocément doivent constituées la préoccupation majeure, l'aspect palliatif est en pratique cancérologique justifié par l'aspect humain et social de la médecine de soins.

BIBLIOGRAPHIE

1) AIT MOHAMED : Le Cancer du Sein.
Thèse Alger I972.

2) BACLESSEF : Cancer du Sein : Roengenthérapie seule
J.E.R. I959.40 n° 8 et 9 PP 444.446.

3) BRULE G. Chimiothérapie et Hormonothérapie
Revue Particien I970. XX N° 27 PP. 4259.4270.

4) BRUNET M. NADAUD C.
Cancer du Sein TAUX DE SURVIE.
Conc. Med. I970 II 2363

5) BUKBROOK. RD. Etudes sur l'Endocrinologie du Cancer du Sein
Lancet I967,I.5I9

6) CHAUVERGNE M.J. Notions Générales Actuelles
Bordeaux Médical. I95I, 5, I423.I432

7) CLAVEL B. Les reprises évolutives des Cancers du Sein Opérés
Concours Médical 22. 3.I969 n° I2.

8) CLAVEL B. Place des Thérapeutiques Endocriniennes dans les
traitements des Concers du Sein.
Revue du Praticien 2I. OCTOBRE I96I.

9) DAHMANE S. Thése Alger I97I. Traitement du Cancer du Sein en Phase
avancée en Algérie.

I0) DARGENT M. Tendances actuelles Thérapeutiques du Cancer du Sein
Le Dépistage systématique.
Cahier de Médecine I97I I2 (I4) I2I7. I232.

II) DARGENT M. Les Métastases Occuses.
Revue Praticien n° I6 T.I9. 2467. 2502.

I2) DAVIS T.E. et Coll.
Suppréssion OF TESTOSTERONE PRODUCTION BY
PHYSIOLOGIE DOSES OF 2 x METHYL DIHYDRO TESTOSTERONE
PROPIONATE.
J. CLIN ENDOC I965. 25. 476.

I3) DENOIX P. Schéma de la conduite thérapeutique adoptée à l'I.G.R.
devant les tumeurs malignes du sein
ANN. Chir. I96I, I5, 423- 426

../..

I4) FLETCHER . Radiothérapy
Lea Fetiger. Philadelphie. I966

I5) FARAH Diagnostic des tumeurs du sein
G . . . . . 2 SEPTEMBRE I96I

I6) FAUVET J. ET JURET. Les cancers du sein Oestrogéno thérapie légende ou vérité?
Revue du Praticien I964. T.I4. I7. 2209.

I7) GILBERTS GORDAN. ALLAN HALDEN.

Activité antitumorale de la calustérone dans le cancer du sein avancé chez la femme.
California Médicine I97[illegible] (II3. (3) II0.

I8) GILBERTS GORDAN. Calustérone in the therapy for advanced breast cancer.
Thérapeutic grand rounds number 35.

I9) G.M.F. n° 5 2 FEVRIER I973.
Les Oestrogéno - bloqeurs.

20) CORINS. Notion du profil de haut rique dans le cancer du sein. G.M.F. 23 JUIN I937.

2I) CORINS A. NETTER A.

Etude hormonale et thérapeutique dans le cancer du sein.

22) GROS (C) Maladies du sein. I Vol. Paris I963 Masson et Cie

23) HAZARD ET COLL. Manuel de Pharmacologie.

24) JURET (P) L'Hormonothérapie médicamenteuse dans le traitement du cancer du sein.
Revue du Praticien 1 OCTOBRE I968.

25) JURET (P) La castration dans le traitement du cancer du sein
Revue du Praticien I OCTOBRE I968.

26) LABURTHE ET TLORA. Considération Générales sur les Cancers du Sein à l'occasion de 400 cas.
Revue de médecine JANVIER I969.

27) LABORATOIRES CASEENE. Note d'information thérapeutique
Permastril.

28) LINQUETTE (M) GASNAULT (J.P.)

Etude clinique du CS I507 dans le traitement du cancer du sein.
Lille médical I969 tome XIV.

29) [illegible]
[illegible] (1970) 42, 80)

../..

29) MAC MAHON B. Lage at frist birth and breast cancer risk bull WLD HITH O.R.G. I970, 43, 209.

30) MATHE G. ET COLL. La chimiothérapie des cancers. I vol paris I966 ex pansion ed.

3I) MATHE G. ET COLL. Essai de combinaisons de polychimiothérapie L.N.P. Médicale JUIN I972.

32) MEYNET (JC) Diagnostic des timeurs au sein chez la femme. G.M.F. de France 25. I969.

32) PINEL (P) Effets thérapeutiques du CS I507 dans le cancer de la glande mamaire. semaine des Hopitaux DECEMBRE I969 P. I009.IOII.

33) PIERQUIN (B) Radiothérapie G.M. de France I5 SEPTEMBRE I972.

34) POMMATAU. F. CHEIX SERNONNAT.

Traitement du cancer du sein en phase avancée par le CS I507 semaine des Hopitaux 46° année I4 JUIN I970.